



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i
Taryfikacji**
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Sirturo (bedakilina)
w ramach programu lekowego: leczenie
wielolekoopornej gruźlicy płuc z zastosowaniem
bedakiliny (ICD-10: A15)**

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTMiT-OT-4351-15/2015

Data ukończenia: 22 maj 2015 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz.782) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198, z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust. 1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2002 r., Nr 101, poz. 926, z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz skrótów

Agencja (AOTMiT) – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL – analiza kliniczna
AIAT – aminotransferaza alaninowa
AOTM – Agencja Oceny Technologii Medycznych
AR – analiza racjonalizacyjna
AspAT – aminotransferaza asparaginianowa
AWA – analiza weryfikacyjna Agencji
BED – bedakilina
BIA – analiza wpływu na budżet
BMI – (ang. <i>Body Mass Index</i>) indeks masy ciała
CEBM – (ang. <i>Center for Evidence Based Medicine</i>)
ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI – (ang. <i>Confidence Interval</i>) przedział ufności
DOT – (and. <i>Directly Observed Treatment</i>) leczenie bezpośrednio nadzorowane
DST – (and. <i>Drug Susceptibility Testing</i>) test wrażliwości na leki
EKG – elektrokardiogram
EMA – (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
ETA – etambutol
FDA – (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
GRADE – (ang. <i>The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>) system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń
HIV – (ang. <i>human immunodeficiency virus</i>) ludzki wirus niedoboru odporności
HTA – (ang. <i>Health Technology Assessment</i>) Ocena Technologii Medycznych
INH – izoniazyd
IUATLD – International Union Against Tuberculosis and Lung Disease
ITT – (ang. <i>intention-to-treat</i>) populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
KAN – kanamycyna
KAP – kapreomycyna
Komparator – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2011 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)
MD – (ang. <i>Mean Difference</i>) średnia różnic uzyskanych w badaniach włączonych do metaanalizy (wynik metaanalizy wyników stanowiących zmienne ciągłe)
MDR-TB – (ang. <i>multidrug-resistant tuberculosis</i>) gruźlica wielolekooporna
MDR – (ang. <i>multidrug-resistant</i>) wielolekooporność
MH – (ang. <i>Ministry of Health</i>)
MHFW – (ang. <i>Ministry of Health & Family Welfare</i>)
mITT – (ang. <i>modified intent-to treat</i>) zmodyfikowana populacja ITT
MSF – (fr. <i>Médecins Sans Frontières</i>)
MSI – (ang. <i>Ministry of Science and Innovation</i>)
MZ – Ministerstwo Zdrowia
N – liczba chorych w grupie
n – liczba chorych, u których wystąpiło zdarzenie
NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE – (ang. <i>The National Institute for Health and Care Excellence</i>)
NIH – (ang. <i>National Institutes of Health</i>) Narodowy Instytut Zdrowia w Stanach Zjednoczonych
NNT/NNH – (ang. <i>Number Needed to Treat/Number Needed to Harm</i>) oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie albo uniknąć wystąpienia badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym
NOS – (ang. <i>The Newcastle-Ottawa Scale</i>)
OR – (ang. <i>odds ratio</i>) iloraz szans
PAS – kwas paraaminosalicylowy
PBRER – (ang. <i>Periodic Benefit-Risk Evaluation Report</i>)
PHAC – (ang. <i>Public Health Agency of Canada</i>)
PIH – (ang. <i>Partners In Health</i>)
PLC – placebo
pre-XDR – (ang. <i>pre-extremely drug-resistant</i>) rozszerzona oporność na leki

PTChP – Polskie Towarzystwo Chorób Płuc
PZA – pirazynamid
QTcF – odstęp QT z korektą Frederica
RCT – (ang. *randomized controlled trial*) randomizowane badanie kliniczne
RD – (ang. *risk difference*) różnica ryzyka
RIF – ryfampicyna
RMP – ryfampicyna
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej – rozporządzenie określające sposób i procedury przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji, o którym mowa w art. 35 ust. 10 pkt 1 ustawy o refundacji
Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0, poz. 388)
RP – Rada Przejrzystości
RR – (ang. *Relative Risk, Risk Ratio*) ryzyko względne; określa, o ile razy zastosowanie ocenianej interwencji zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia badanego zdarzenia w porównaniu z prawdopodobieństwem wystąpienia tego zdarzenia w przypadku zastosowania komparatora
RR-TB – (ang. *rifampicin-resistant tuberculosis*) gruźlica oporna na ryfampicynę
TBC – (ang. *TB Care I*)
Technologia - technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
Ustawa o refundacji – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345)
Ustawa o świadczeniach – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581)
VIDS – (ang. *Victorian Infectious Diseases Service*)
WHO – (ang. *World Health Organization*) Światowa Organizacja Zdrowia
Wytyczne – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej
WZW C – wirusowe zapalenie wątroby typu C
XDR – (ang. *extremly drug-resistant*) rozszerzona oporność na leki
XDR-TB – (ang. *extremly drug-resistant tuberculosis*) gruźlica o rozszerzonej oporności na leki

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	7
2. Problem decyzyjny	8
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	8
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii	8
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych	8
2.4. Problem zdrowotny.....	10
2.5. Wnioskowana technologia medyczna	11
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej	11
2.5.2. Status rejestracyjny	12
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	13
3. Ocena analizy klinicznej	14
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	14
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu	14
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy	22
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne	23
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy	24
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	24
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania	24
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia	24
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	25
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	31
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	32
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności	33
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	37
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	54
3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej	55
4. Ocena analizy ekonomicznej	58
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne	58
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy	59
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	62
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	63
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej	64
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	64
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	64
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	64
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	66
4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	66
5. Ocena analizy wpływu na budżet	66
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	66
5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	67

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	68
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy	68
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	71
5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet	71
6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	71
7. Uwagi do zapisów programu lekowego	71
8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	71
9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....	72
9.1. Rekomendacje kliniczne	72
9.2. Rekomendacje refundacyjne.....	73
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji	73
10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach	73
11. Opinie ekspertów.....	74
12. Kluczowe informacje i wnioski	75
13. Źródła.....	79
14. Załączniki	80

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego
kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR)

31.03.2015 r., PLA.4600.47.2015.6.ISU

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
 podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

Lek: Sirturo (bedakilina) 100 mg, 188 tabl., kod EAN: 5909991140984

Wnioskowane wskazanie: „zgodnie z kryteriami włączenia do programu lekowego”

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji)

- lek, dostępny w aptece na receptę:
 w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 we wskazaniu określonym stanem klinicznym
 lek stosowany w ramach programu lekowego
 lek stosowany w ramach chemioterapii:
 w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 we wskazaniu określonym stanem klinicznym
 lek stosowany w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych, innych niż wyżej wymienione

Deklarowany poziom odpłatności (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 2 ustawy o refundacji)

bezpłatna

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

- TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
 analiza ekonomiczna
 analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 analiza racjonalizacyjna
 inne: analiza problemu decyzyjnego

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną

Wnioskodawca:

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Ul. Iłżecka 24, 02-135 Warszawa

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgia

Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną:

Nie dotyczy.

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:

Poniżej wymieniono podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych aktualnie refundowanych w wielolekoopornej lub lekoopornej gruzlicy: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH – Tarivid (ofloksacyna), Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne "Polfa" S.A. – Rifampicyna TZF (rifampicyna), Rifamazid (rifampicyna+izoniazyd), Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o. – Ethambutol Teva (etambutol), Zakład ChemicznoFarmaceutyczny "Farmapol" Sp. z o.o. – Pyrazinamid (pyrazinamid).

Obwieszczenie MZ – 23.04.2015 r., Obwieszczenie URPL – 13.03.2015 r.

2. Problem decyzyjny

2.1. Przedmiot i historia wniosku

W dniu 31 marca 2015 r., pismem znak: PLA.4600.47.2015.6.ISU, do Agencji wpłynął wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego:

- Sirturo (bedakilina) 100 mg, 188 tabl., kod EAN: 5909991140984

we wskazaniu zgodnym z kryteriami włączenia do programu lekowego: leczenie wielolekoopornej gruźlicy płuc z zastosowaniem bedakiliny (ICD-10: A15). Wniosek dotyczył przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji dla ww. technologii lekowej na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji. Minister Zdrowia poprosiła także o jednoczesną wnikliwą ocenę zasadności umieszczenia w kryteriach wyłączenia z programu lekowego w pkt. 5 – przekroczenie stężenia całkowitej bilirubiny o 2 razy powyżej górnej granicy normy. Do wniosku dołączono komplet analiz:

- [REDAKOWANE] Sirturo (bedakilina) jako element odpowiedniego skojarzonego schematu leczenia dorosłych chorych na wielolekooporną gruźlicę płuc, Analiza problemu decyzyjnego i analiza kliniczna, MAHTA, Warszawa, 03.12.2014 r.
- [REDAKOWANE] Sirturo (bedakilina) jako element odpowiedniego skojarzonego schematu leczenia dorosłych chorych na wielolekooporną gruźlicę płuc, Analiza ekonomiczna, MAHTA, Warszawa, 03.12.2014 r.
- [REDAKOWANE] Sirturo (bedakilina) jako element odpowiedniego skojarzonego schematu leczenia dorosłych chorych na wielolekooporną gruźlicę płuc, Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, MAHTA, Warszawa, 03.12.2014 r.
- [REDAKOWANE] Sirturo (bedakilina) jako element odpowiedniego skojarzonego schematu leczenia dorosłych chorych na wielolekooporną gruźlicę płuc, Analiza racjonalizacyjna, MAHTA, Warszawa, 03.12.2014 r.

W związku z rozbieżnościami przedłożonych analiz względem rozporządzenia ws. minimalnych wymagań, Prezes Agencji przekazał do Ministra Zdrowia stosowne uwagi pismem z dnia 30 kwietnia 2015 r., znak: AOTMiT-OT-4351-15/JM_PEC/2015. Ministerstwo Zdrowia (MZ) pismem z dnia 6 maja 2015 r., znak: PLR.4600.8.3.2015.DD, poinformowało wnioskodawcę o zakresie niespełnianych przez analizy dołączone do wniosku wymagań minimalnych, wyznaczając jednocześnie termin ich uzupełniania na 14 dni od otrzymania pisma. Do tego czasu Minister Zdrowia zawiesił bieg procesu oceny wniosku. Poinformował również, że w przypadku upływu terminu uzupełnienia wniosku, postępowanie zostanie podjęte i procedowane w oparciu o zgromadzone dokumenty. Dnia 12 maja 2015 r. Agencja otrzymała od MZ pismem z dnia 12 maja 2015 r., znak: PLR.4600.8.4.2015.DD, odpowiedź wnioskodawcy na uwagi. Po ponownej weryfikacji Agencji analizy przekazane przez wnioskodawcę spełniały wymagania określone w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań.

2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Wnioskowana technologia medyczna nie była wcześniej przedmiotem oceny Agencji.

2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

W poniższej tabeli przedstawiono stanowiska Rady Przejrzystości (RP) oraz rekomendacje Prezesa AOTMiT dotyczące technologii stosowanych w lekoopornej lub wielolekoopornej gruźlicy.

Tabela 1. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące świadczeń alternatywnych [AOTMiT].

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stawisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
etambutol			
Ethambutol Teva	Stanowisko RP nr 133/2012 z dnia 18.12.2012 r. Rekomendacja Prezesa Agencji nr 123/2012 z dnia 18.12.2012 r.	<u>Zalecenia:</u> RP uważa za zasadne finansowanie produktu leczniczego Ethambutol Teva ze środków publicznych we wskazaniach gruźlica, w tym również gruźlica lekooporna i inne mykobakteriozy. <u>Uzasadnienie:</u> Ethambutol należy do grupy najważniejszych leków przeciwprątkowych w tzw. standardowym, krótkoterminowym leczeniu gruźlicy, uznanym przez światowych ekspertów za	<u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji, w ślad za stanowiskiem RP, rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Ethambutol Teva (Ethambutoli hydrochloridum), kapsułki, 250 mg, 250 szt., we wskazaniu: gruźlica, w tym również gruźlica lekooporna i inne mykobakteriozy. <u>Uzasadnienie:</u> Etambutol należy do grupy leków przeciwprątkowych stosowanych w tzw. standardowym krótkoterminowym leczeniu gruźlicy. Etambutol charakteryzuje się

		<p>optymalne. Istotne znaczenie kliniczne ma fakt, że stosowanie Ethambutolu w intensywnej fazie leczenia gruźlicy przeciwdziała selekcji prątków opornych. Lek jest także stosowany w gruźlicy lekoopornej. Profil bezpieczeństwa zarejestrowanego w 1973 r. Ethambutolu jest znany, na akceptowalnym poziomie. Istotnym jest również fakt, że w Polsce gruźlica podlega obowiązkowi leczenia na mocy Ustawy o zapobieganiu i zwalczaniu chorób zakaźnych i zgodnie z nią koszty świadczeń zdrowotnych związanych z gruźlicą, a także koszty leków są finansowane na zasadach określonych w przepisach o świadczeniach opieki zdrowotnej, finansowanej ze środków publicznych (art. 40). Ma to istotne implikacje medyczne, gdyż dostępność leczenia gruźlicy dla wszystkich chorych, także z grup społecznie zmarginalizowanych, umożliwia zapobieganie transmisji gruźlicy w społeczeństwie.</p>	<p>akceptowalnym poziomem bezpieczeństwa oraz udowodnioną skutecznością kliniczną. Istotne znaczenie kliniczne ma fakt, iż stosowanie etambutolu w intensywnej fazie leczenia gruźlicy przeciwdziała selekcji prątków opornych i rozwojowi gruźlicy lekoopornej. Stosowanie etambutolu w leczeniu gruźlicy, w tym gruźlicy wielolekoopornej zalecane jest szeroko w rekomendacjach praktyki klinicznej, w tym wytycznych Światowej Organizacji Zdrowia (WHO). Prezes Agencji zgadza się ze Stanowiskiem RP, iż gruźlica stanowi obecnie istotny problem medyczny w Polsce. Leczenie gruźlicy podlega obowiązkowi leczenia na mocy Ustawy o zapobieganiu i zwalczaniu chorób zakaźnych i zgodnie z nią koszty świadczeń zdrowotnych związanych z gruźlicą a także koszty leków są finansowane na zasadach określonych w przepisach o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanej ze środków publicznych. Ma to istotne implikacje medyczne, gdyż dostępność leczenia gruźlicy dla wszystkich chorych, także z grup społecznie zmarginalizowanych umożliwia zapobieganie transmisji gruźlicy w społeczeństwie.</p>
ryfabutyna			
<p>Mycobutin (rifabutinum)</p>	<p>Stanowisko RP nr 134/2013 i nr 136/2013 z dnia 12.08.2013 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa Agencji nr 104/2013 z dnia 12.08.2013 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada uważa za zasadne wydawanie zgody na refundację produktu Mycobutin (rifabutinum) kapsułki á 150 mg we wskazaniach: mykobakterioza płuc, gruźlica wielolekooporna, gruźlica płuc włóknisto-jamista pow kła na Aspergilloma.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Produkt leczniczy Mycobutin należy do grupy antybiotyków przeciwgruźliczych podawanych pacjentom bardzo rzadko: w szczególnych przypadkach wielolekoopornej gruźlicy oraz u chorych z gruźlicą, u których jednocześnie rozpoznano HIV. Jest sprowadzany na wniosek dla niewielkiej grupy ok. 20 pacjentów w roku i aplikuje się go w schematach leczniczych z ki koma innymi lekami przeciwgruźliczymi.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Mycobutin (rifabutinum), kapsułki á 150 mg, we wskazaniach: mykobakterioza płuc, gruźlica wielolekooporna, gruźlica płuc włóknisto-jamista pow kłana Aspergilloma.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska RP uważa, że szczególna grupa pacjentów, w tym obejmująca chorych z wielolekooporną gruźlicą oraz chorych z gruźlicą, u których jednocześnie rozpoznano HIV, może odnieść korzyść ze stosowania terapii ryfabutiną. Z uwagi na małą grupę pacjentów z takimi rozpoznaniemiami (ok. 20 pacjentów w roku), refundacja produktu Mycobutin będzie stanowiła bardzo niewielkie obciążenie dla budżetu płatnika publicznego. Mając na uwadze powyższe oraz fakt, że we wnioskowanych wskazaniach brakuje skutecznych terapii, finansowanie przedmiotowej technologii ze środków publicznych jest zasadne.</p>
cycloseryna			
<p>Cycloserine (cycloserinum)</p>	<p>Stanowisko RP nr 232/2014 z dnia 28.07.2014 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa Agencji nr 182/2014 z dnia 28.07.2014 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości uważa za zasadne wydawanie zgody na refundację produktu leczniczego Cycloserine (cycloserinum) kapsułki á 250 mg, we wskazaniach: gruźlica płuc, gruźlica płuc lekooporna i wielolekooporna (MDR) oraz mykobakterioza płuc.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> W gruźlicy płuc wielolekoopornej cycloseryna wchodzi w skład wszystkich zalecanych schematów leczenia. Lek może być również stosowany w II rzucie gruźlicy płuc i wyjątkowo w mykobakteriozie. Lek ten w skali roku stosowany jest u niewielkiej liczby chorych.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację w ramach procedury zapotrzebowania na sprowadzenie z zagranicy produktu leczniczego nieposiadającego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, niezbędnego dla ratowania życia lub zdrowia pacjenta (import docelowy), produktu leczniczego Cycloserine (cycloserinum) kapsułki á 250 mg, we wskazaniach: gruźlica płuc, gruźlica płuc lekooporna i wielolekooporna (MDR) oraz mykobakterioza płuc.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Odnalezione wytyczne praktyki klinicznej dotyczące gruźlicy płuc wskazują na zasadność stosowania wnioskowanej technologii w ramach schematów leczenia. Lek może być stosowany w II rzucie gruźlicy płuc. W opinii eksperta można zastosować Cycloserine w wyjątkowych przypadkach w rozpoznaniu mykobakteriozy. Oceniony produkt leczniczy w skali roku jest stosowany u niewielkiej liczby pacjentów.</p>

2.4. Problem zdrowotny

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

Gruźlica płuc to choroba zakaźna, dotycząca tkanki płucnej (także tchawicy, oskrzeli i krtani), która jest wywołana przez prątki kwasooporne należące do *Mycobacterium tuberculosis complex*. Oporność polilekowa to oporność na co najmniej 2 leki pierwszego wyboru.

Wyróżnia się następujące typy oporności polilekowej:

- wielolekowa (MDR) – prątki są odporne na co najmniej izoniazyd (INH) i ryfampicynę (RMP),
- wielolekowa rozszerzona (XDR) – prątki odporne na INH, RMP, chinolony i co najmniej 1 lek podawany pozajelitowo (aminoglikozyd lub kapremycyna),
- preXDR – prątki odporne na INH, RMP i chinolony, ale z zachowaną wrażliwością na aminoglikozydy lub kapreomycynę [Szczeklik 2014].

Epidemiologia

Na świecie w 2013 r. ok 9 mln ludzi było dotkniętych gruźlicą, z czego 5% dotyczyło MDR (3,5% nowych przypadków i 20,5% wcześniej leczonych przypadków). Gruźlica wielolekowa (MDR-TB) rozwinęła się u 480 tys. osób, a 210 tys. chorych zmarło. Obliczono, że 9% pacjentów z MDR-TB ma gruźlicę wielolekową rozszerzoną (XDR-TB) [Raport WHO 2014b, Raport WHO].

W Polsce w 2013 r. wskaźnik rozpowszechnienia gruźlicy wyniósł: 27 (11-50) na 100 000, a wskaźnik śmiertelności (z wyłączeniem HIV) – 1,7/100 000, natomiast śmiertelności (z HIV pozytywnym) <0,1/100 000. Zgłaszane przypadki gruźlicy dotyczyły 2,2 razy częściej mężczyzn niż kobiet [Raport WHO 2014a].

Tabela 2. Zgłoszone przypadki gruźlicy i przypadki leczone na MDR-TB w Polsce w latach 2010-2013 [WHO].

	2010	2011	2012	2013
Zgłoszone przypadki gruźlicy	7 509	8 478	7 542	7 250
Zgłoszone przypadki MDR-TB (bezwzględne)	30	41	31	40
Zgłoszone przypadki MDR-TB (na 100 000 osób)	0	0	0	0
Pacjenci rozpoczynający leczenie MDR-TB	30	38	31	-
Przypadki MDR-TB z zarejestrowanymi wynikami leczenia	30	40	-	-
% nowych przypadków gruźlicy z ocenioną podatnością na leki (DST)	77	88	91	93
% wcześniej leczonych przypadków gruźlicy z oceną DST	52	60	62	58

Tabela 3. Szacunki dotyczące wykrycia gruźlicy odpornej na ryfampicynę (RR) i MDR-TB w Polsce w latach 2010-2013 [Raport WHO 2014].

	2010	2011	2012	2013
Potwierdzone przypadki RR/MDR-TB	37	49	41	47
Potwierdzone przypadki MDR-TB	30	41	31	40
Oszacowane przypadki MDR-TB wśród zgłoszonych	-	-	-	66 (45-86)*
Nowe przypadki płucne	Oszacowane przypadki MDR-TB wśród zgłoszonych			
	Liczba przypadków potwierdzonych w teście bakteriologicznym na RR/MDR-TB			
	3 238	4 416	4 118	3 835
% potwierdzonych w teście na RR/MDR-TB				93
Wcześniej leczone przypadki	Oszacowane przypadki MDR-TB wśród zgłoszonych			
	Liczba zgłoszonych sprawdzonych na RR/MDR-TB			
	468	577	541	489
% zgłoszonych sprawdzonych na RR/MDR-TB				58

*2,5 i 97,5 centyl z wyniku.

Etiologia i patogenez

Prątki najczęściej przenoszą się drogą kropelkową, np. podczas kaszlu, mówienia lub kichania [Szczeklik 2014]. W obrębie każdego dzikiego szczepu prątka gruźlicy jest wiele komórek, które w wyniku spontanicznych mutacji zachodzących naturalnie, stają się odporne na leki [Kruczak 2009]. Najczęściej występuje nabyta lekooporność, która powstaje w wyniku nieprawidłowego i niesystematycznego wcześniejszego leczenia. Znacznie rzadsza jest lekooporność pierwotna, czyli zakażenie prątkami już opornymi [Antczak, Flisiak 2012].

Obraz kliniczny

Najczęstszym objawem gruźlicy płuc jest przewlekły kaszel, początkowo suchy, a następnie wilgotny z wykrztuszaniem śluzowej lub ropnej wydzieliny. Niekiedy występuje krwioplucie. Dusznosc pojawia się w zaawansowanej postaci gruźlicy, w których może dojść do niewydolności oddechowej.

Do objawów ogólnoustrojowych należą: podwyższona temperatura ciała, nocne poty, utrata apetytu i masy ciała, złe samopoczucie [Szczeklik 2014]. Gruźlica płuc niekiedy przebiega bezobjawowo [PTChP 2013]. W przypadku MDR-TB objawy są takie same, jak w gruźlicy lekowrażliwej, jednak choroba trwa dłużej [ELF].

Diagnostyka

W przypadku podejrzenia gruźlicy płuc metodą przesiewową jest badanie rozmazu plwociny (wykonywana przynajmniej 2 razy) [Szczeklik 2014]. Diagnostyka laboratoryjna MDR-TB opiera się na hodowli szczepu [Kruczak 2009]. Lekooporność na niektóre leki można stwierdzić w wyniku przeprowadzenia testów opartych na metodach genetycznych (np. GeneXpert MTB/RIF – oporność na RMF, MTBDRplus – oporność na RMF i INH) [Szczeklik 2014].

Chorzy na gruźlicę płuc wywołaną przez prątki wielolekooporne powinni mieć wykonywane badanie bakterioskopowe i posiewy plwociny co miesiąc do czasu odprątkowania, a następnie co 3 miesiące do zakończenia leczenia. U pacjentów z lekoopornością kontrolne zdjęcia radiologiczne klatki piersiowej należy wykonać co 6. miesięcy [PTChP 2013].

Leczenie i cele leczenia

Skuteczne leczenie gruźlicy ma na celu zapobieganie późnym następstwom i nawrotom choroby oraz zahamowanie jej szerzenia się.

WHO klasyfikuje leki stosowane w leczeniu gruźlicy wielolekoopornej w 5 grupach:

- 1) leki pierwszego wyboru: pyrazynamid, etambutol, rifabutyna, RMP, INH;
- 2) leki podawane pozajelitowo: kapreomycyna, kanamycyna, amikacyna;
- 3) fluorochinolony: ofloksacyna, lewofloksacyna, moksyfloksacyna, gatyfloksacyna (nie zaleca się stosowania cyprofloksacyny);
- 4) leki bakteriostatyczne podawane doustnie: etionamid, protionamid, cykloseryna, terizydol, kwas paraaminosalicylowy;
- 5) klofazymina, linezolid, amoksycylina z klawulanianem, tioaceton, imipenem z cylastatyną, klarytromycyna, INH w dużej dawce (>10 mg/kg mc.).

Chorzy powinni otrzymywać co najmniej 4 leki przeciwpłatkowe o prawdopodobnej skuteczności oraz pyrazynamid. W każdym przypadku gruźlicy wielolekoopornej stosuje się fluorochinolon nowej generacji (lewofloksacyna, moksyfloksacyna) oraz lek podawany pozajelitowo. Leki te wybiera się w oparciu o wyniki lekowrażliwości. Powinno się także podawać etionamid (lub protionamid) oraz cykloserynę, w przypadku gdy nie można zastosować ww. leków, należy podać kwas paraaminosalicylowy. Etambutol i leki z grupy 5. można stosować jako leki dodatkowe. Intensywna faza leczenia z lekiem podawanym pozajelitowo powinna trwać ≥8 miesięcy, a całe leczenie ≥20 miesięcy [Szczeklik 2014].

Przebieg naturalny i rokowanie

Na gruźlicę w ciągu całego życia choruje 5-10% zakażonej populacji. Wczesne wykrycie i zastosowanie pełnego leczenia w większości przypadków prowadzi do wyleczenia [Szczeklik 2014]. Natomiast nieleczona gruźlica po upływie 5 lat może skończyć się zgonem u 50-60% chorych [Flisiak 2012].

Ostry początek gruźlicy występuje rzadko, ale szybko może prowadzić do niewydolności oddechowej i rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego [PTChP 2013].

Tabela 4. Wyniki dotyczące leczenia chorych z MDR-TB (%) w Polsce w latach 2009-2011 [WHO].

Procent zgłoszonych przypadków	2009	2010	2011
Powodzenie leczenia	57	50	35
Zgon	14	17	23
Niepowodzenie leczenia	10	0	0
Utrata z obserwacji	5	10	18
Nie ocenieni	14	23	25

2.5. Wnioskowana technologia medyczna

2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 5. Charakterystyka wnioskowanego/ych produktu/ów leczniczego/ych [zlecenie MZ, ChPL Sirturo].

Nazwa(y), postać farmaceutyczna, droga podania, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13	Sirturo 100 mg, 188 tabl., kod EAN: 5909991140984
Substancja czynna	bedakilina

Droga podania	doustna
Mechanizm działania	Bedakilina wybiórczo hamuje syntetazę ATP (adenozyno 5'-trifosforan) prątków, kluczowy enzym biorący udział w wytwarzaniu energii <i>Mycobacterium tuberculosis</i> . Zahamowanie syntetazy ATP skutkuje działaniem bakterioobójczym na replikujące i niereplikujące prątki gruźlicy

2.5.2. Status rejestracyjny

Produkt leczniczy Sirturo dopuszczono do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia w wyjątkowych okolicznościach. Oznacza to, że oczekuje się na dalsze dowody dotyczące tego produktu leczniczego. Europejska Agencja Leków (EMA) raz do roku dokona przeglądu wszelkich nowych informacji i w razie konieczności zaktualizuje ChPL.

Tabela 6. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego [ChPL Sirturo, EMA].

Procedura rejestracyjna	Centralna
1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu 2. Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu	05 marca 2014 r. jw.
Wnioskowane wskazanie	Zgodne z kryteriami włączenia do programu lekowego (patrz pkt. 2.5.3. niniejszej AWA).
Zarejestrowane wskazanie	Produkt SIRTURO jest wskazany u dorosłych, jako element odpowiedniego skojarzonego schematu leczenia wielolekoopornej gruźlicy płuc (MDR-TB), gdy nie można zastosować innego skutecznego leczenia z powodu oporności lub nietolerancji. Należy wziąć pod uwagę oficjalne wytyczne dotyczące właściwego stosowania antybiotyków.
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	<p>Leczenie produktem SIRTURO powinno być rozpoczynane i kontrolowane przez lekarza z doświadczeniem w leczeniu zakażeń <i>Mycobacterium tuberculosis</i> wielolekoopornej. Produkt ten powinien być stosowany w skojarzeniu, co najmniej z 3 produktami leczniczymi, na które wyizolowany od pacjenta patogen wykazał wrażliwość <i>in vitro</i>. Po zakończeniu leczenia produktem SIRTURO należy kontynuować przyjmowanie pozostałych leków ze schematu. W razie braku wyników badań <i>in vitro</i>, można rozpocząć leczenie produktem SIRTURO w skojarzeniu, co najmniej z 4 produktami leczniczymi, na które wyizolowany od pacjenta patogen będzie prawdopodobnie wrażliwy. Zaleca się stosowanie produktu SIRTURO w terapii bezpośrednio nadzorowanej (ang. directly observed therapy, DOT).</p> <p>Zalecane dawkowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • tygodnie 1-2: 400 mg (4 tabletki po 100 mg) raz na dobę, • tygodnie 3-24: 200 mg (2 tabletki po 100 mg) trzy razy w tygodniu (z co najmniej 48-godzinnym odstępem pomiędzy dawkami). <p>Całkowita długość leczenia produktem SIRTURO wynosi 24 tygodnie. Dane dotyczące dłuższej terapii są bardzo ograniczone. U pacjentów ze znaczną lekoopornością, można rozważyć dłuższe leczenie tylko w indywidualnych przypadkach i pod dokładnym nadzorem w zakresie bezpieczeństwa, jeśli w celu wyleczenia stosowanie produktu SIRTURO przez okres dłuższy niż 24 tygodnie jest konieczne.</p> <p>Produkt ten należy stosować z ostrożnością u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub krańcową niewydolnością nerek, wymagającą hemodializy lub dializy otrzewnowej.</p> <p>Nie zaleca się jego stosowania u chorych z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Dane kliniczne dotyczące pacjentów w wieku podeszłym są ograniczone.</p>
Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego	Nie dotyczy.
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą
Lek sierocy (TAK/NIE)	TAK – leczenie gruźlicy

W dniu 28.12.2012 r. Food and Drug Administration (FDA) zatwierdził do stosowania produkt leczniczy Sirturo jako lek przeciwpnątkowy - diarylochinolina w ramach terapii skojarzonej u dorosłych (≥ 18 lat) z płucną wielolekooporną gruźlicą (MDR-TB). Lek Sirturo należy zarezerwować dla pacjentów, którym nie można podać innego skutecznego leczenia. Produkt ten nie jest wskazany do leczenia: utajonej, poza płucnej lub wrażliwej na leki gruźlicy lub też infekcji spowodowanej prątkami nie gruźliczymi.

[http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Label ApprovalHistory#labelinfo](http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Label%20ApprovalHistory#labelinfo)

http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/204384s004lbl.pdf data dostępu 04.05.2015

2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 7. Wnioskowane warunki objęcia refundacją.

Cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	lek stosowany w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	bezpłatnie
Grupa limitowa	nowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	nie dotyczy

Opis proponowanego programu lekowego

Tabela 8. Najważniejsze elementy wnioskowanego programu lekowego.

Nazwa programu	Leczenie wielolekoopornej gruźlicy płuc z zastosowaniem bedakiliny (ICD-10 A15)
Kryteria włączenia do programu	1) wiek ≥ 18 lat, 2) rozpoznanie wielolekoopornej gruźlicy płuc (MDR-TB), 3) brak możliwości zastosowania innego skutecznego leczenia wielolekoopornej gruźlicy płuc. Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.
Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu	1) bezwzględne: a) nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą, b) dziedziczna nietolerancja galaktozy, c) niedobór laktazy (typu Lappa), d) zespół złego wchłaniania glukozy-galaktozy. 2) względne – gdy korzyści z leczenia przeważają nad ryzykiem. Przypadki uniemożliwiające włączenie do programu po uzyskaniu pozytywnej opinii konsultanta wojewódzkiego w dziedzinie chorób płuc: a) ciąża, b) niewydolność serca, c) skorygowany odstęp QT wg metody Fridericia (QTcF) > 450 ms (potwierdzony w powtórny EKG), d) wrodzone lub dziedziczne wydłużenie odstępu QT, e) niewydolność tarczycy obecnie lub w wywiadzie, f) bradyarytmia obecnie lub w wywiadzie, g) częstoskurcze komorowe typu <i>torsade de pointes</i> w wywiadzie, h) jednoczesne stosowanie antybiotyków fluorochinolonowych, które wykazują tendencję do wydłużania odstępu QT (np. gatyfloksacyna, moksyflokscyna i sparfloksacyna), i) hipokaliemia.
Kryteria wyłączenia z programu	1) istotna klinicznie arytmia komorowa, 2) odstęp QTcF > 500 ms (potwierdzony w powtórny EKG), 3) przekroczenie wartości AIAT o 5 razy powyżej górnej granicy normy, 4) przekroczenie wartości AspAT o 5 razy powyżej górnej granicy normy, 5) przekroczenie stężenia całkowitej bilirubiny o 2 razy powyżej górnej granicy normy.
Dawkowanie i sposób podawania	Dawkowanie i sposób podawania bedakiliny - zgodnie z aktualną ChPL.
Czas leczenia w programie	Całkowita długość leczenia bedakiliną wynosi 24 tygodnie. U pacjentów ze znaczną lekoopornością można rozważyć dłuższe leczenie ty ko w indywidualnych przypadkach (po uzyskaniu pozytywnej opinii konsultanta wojewódzkiego w dziedzinie chorób płuc) i pod dokładnym nadzorem w zakresie bezpieczeństwa.
Monitorowanie leczenia	Badania przy kwalifikacji do programu: 1) badania laboratoryjne: aminotransferaza alaninowa (AIAT), aminotransferaza asparaginianowa (AspAT), fosfataza alkaliczna, bilirubina, stężenie wapnia, stężenia potasu, stężenie magnezu; 2) inne badania: elektrokardiogram. Monitorowanie leczenia Badania wykonywane co najmniej raz w miesiącu: 1) badania laboratoryjne: AIAT, AspAT, fosfataza alkaliczna, bilirubina, stężenie wapnia, stężenia potasu, stężenie magnezu; 2) inne badania: elektrokardiogram. W przypadku stwierdzenia wydłużenia odstępu QT w elektrokardiogramie należy zbadać ponownie stężenie elektrolitów (wapnia, potasu i magnezu).

3. Ocena analizy klinicznej

3.1. Alternatywne technologie medyczne

3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

Tabela 9. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu gruźlicy wielolekoopornej [opracowanie własne].

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Świat	WHO, 2014	<p>Intensywna faza leczenia MDR-TB powinna składać się z co najmniej 4 leków przeciwpłatkowych II linii, które mogą być skuteczne (w tym lek w iniekcji), tak jak pirazynamid (zalecany warunkowo). Schemat MDR-TB powinien zawierać co najmniej: pirazynamid, fluorochinolon, lek we wstrzyknięciu, etionamid (lub protionamid), a także cykloserynę lub PAS (kwas para-aminosalicylowy, w przypadku niemożliwości zastosowania cykloseryny – zalecenie warunkowe). Często empiryczne, standaryzowane schematy leczenia MDR-TB należy dostosować na podstawie: historii choroby pacjenta, dodatkowych wyników lub gdy wyniki DST stają się dostępne. Schemat MDR-TB opera się na 5 krokach:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) wyborze leku w iniekcji (grupa 2.): kanamycyna, amikacyna, kapreomycyna; streptomycyna generalnie nie jest stosowana ze względu na wysoki wskaźnik oporności w MDR-TB. 2) wyborze fluorochinolonu wysokiej generacji (grupa 3.): lewofloksacyna, moksyfloksacyna; w przypadku udokumentowanej oporności na lewofloksacynę (lub ofloksacynę) należy zastosować moksyfloksacynę. Powinno się unikać moksyfloksacyny, jeżeli jest to możliwe, w sytuacji gdy stosuje się bedakilinę lub delamanid. 3) dodanie leków z grupy 4.: etionamid/protionamid (uważane za najbardziej skuteczne), cykloseryna/terizidon, PAS; należy wybrać 2 lub więcej leków, dopóki są obecne co najmniej 4 leki II linii, które mogą być skuteczne. 4) dodanie leków z grupy 1.: pirazynamid (stosowany najczęściej), etambutol (stosowany gdy może być skuteczny); do czasu wyników DST można stosować izoniazyd. 5) dodanie leków z grupy 5.: bedakilina, delamanid, linezolid, klofazimina, amoksylicyna/klawulanian, imipenem/cylastatyna plus, klawulanian, meropenem plus klawulanian, wysokie dawki izoniazyd, klarytromycyna, tioacetazon; można rozważyć leki z grupy 5., jeżeli 4 leki z grup 2-4 z II linii nie są skuteczne. Jeżeli istnieje konieczność zastosowania leków z tej grupy, zaleca się dodanie 2 lub więcej. Nie ustalono interakcji pomiędzy bedakiliną i dalamanidem, dlatego połączenie tych leków nie jest na razie zalecane. <p>Leczenie pacjentów z udokumentowaną lub prawie pewną XDR-TB (schemat oparty o więcej niż 5 leków):</p> <ul style="list-style-type: none"> • zastosowanie pirazynamidu i jakiegokolwiek innego leku z grupy 1. może być skuteczne, • zastosowanie leku do iniekcji, na który prątki są wrażliwe i rozważyć wydłużenie leczenia (12 miesięcy lub możliwie całe leczenie). W przypadku oporności na wszystkie leki we wstrzyknięciu należy rozważyć schemat leczenia oparty na leku w iniekcji, którym pacjent nie był wcześniej leczony lub rozważyć schemat bez takiego leku. Jeżeli toksyczność ogranicza zastosowanie leku we wstrzyknięciu, pomimo jego skuteczności, należy rozważyć jego podanie w inhalacji za pomocą nebulizatora. • zastosowanie fluorochinolonu najnowszej generacji, tj.: moksyfloksacyny lub gatifloksacyny, • zastosowanie wszystkich leków z grupy 4., których nie wykorzystano w znacznym stopniu we wcześniejszym schemacie lub jakiegokolwiek, który może być skuteczny, • dodanie 2 lub więcej leków z grupy 5. (rozważyć dodanie bedakiliny lub delamanidu), • rozważyć dodanie nowego badanego leku kwalif kującego się do zastosowania w ramach programu <i>compassionate</i>, jeżeli polityka WHO popiera jego zastosowanie w XDR-TB, • rozważyć wysoką dawkę izoniazyd, jeżeli jest oporność na niską dawkę lub brak udokumentowanego genu katG, • rozważyć adjuwantową operację, jeżeli choroba jest umiejscowiona, • należy rozważyć leczenie w szpitalu, jeżeli kliniczny stan pacjenta jest słaby lub ma on choroby współistniejące lub też schronisko, gdy jego społeczny status nie pozwala na właściwą opiekę w domu.
Świat	TBC, 2014	<p>Pacjenci z lub wysokim prawdopodobieństwem gruźlicy lekoopornej (szczególnie MDR/XDR) powinni być leczeni specjalistycznymi schematami zawierającymi wysokiej jakości leki II linii. Schemat może być standardowy lub wybrany w oparciu o podejrzenie lub potwierdzenie wrażliwości na leki. W fazie intensywnej (6-8 miesiąc) powinno zastosować się co najmniej 5 leków: pirazynamid i 4 leki, na które wykazano lub podejrzewa się wrażliwość prątków, w tym lek we wstrzyknięciu, a w fazie podtrzymującej – co najmniej 3 leki, na które wykazano lub podejrzewa się wrażliwość prątków.</p> <p>Istnieją 3 schematy leczenia gruźlicy MDR/XDR: standaryzowany, empiryczny i indywidualizowany, który wybiera się w zależności od dostępności leków II linii i DST dla leków I i II linii, lokalnego wzoru lekooporności i historii stosowania leków II linii. Leki przeciwegruźlicze podzielono na 5 grup. Grupa 1. to leki I linii: izoniazyd, ryfampycyna, etambutol,</p>

		<p>pyrazynamid i rifabutin (można zastosować jakikolwiek lek z tej grupy, jeżeli uważa się, że prątki pozostają wrażliwe). Tylko jeden lek powinien być wybrany z grupy 2. (leki we wstrzyknięciu: kanamycyna, amikacyna, kapreomycyna, streptomycyna) i grupy 3. (fluorochinolony), z powodu udokumentowanej całkowitej lub częściowo krzyżowej oporności i podobnej toksyczności w grupach. Grupa 4. zawiera mniej silne leki doustne: etionamid, protionamid, cykloseryna, terizydon, PAS. Grupa 5. składa się z leków, których działania przeciwgruźliczego nie wykazano w badaniach klinicznych (z wyjątkiem tioacetazonu): klofazymina, linezolid, amoksycyлина/klawulanian, tioacetazon, imipenem/cylastatyna, wysokie dawki izoniazylu, klarytromycyna.</p>
Świat	IUATLD, 2013	<p>Leczenie pacjentów z MDR-TB polega na zastosowaniu co najmniej 4 skutecznych leków, których nie podawano choremu w przeszłości lub wykazały wrażliwość na prątki w DST. Wybór leku:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) zastosowanie leku I linii, jeżeli jest nadal skuteczny, 2) 1 lek we wstrzyknięciu, 3) 1 fluorochinolon nowej generacji, 4) zastosowanie leków z grupy 4. do czasu znalezienia 4 skutecznych leków (co najmniej 2: etionamid – preferowany, także w XDR-TB, cykloseryna lub PSA, gdy nie można podać dwóch wcześniej wymienionych), 5) w razie konieczności, zastosować leki z grupy 5. w celu wzmocnienia schematu leczenia lub kiedy nie odnaleziono 4. skutecznego leku w obrębie wcześniejszej grupy (2 leki z grupy 5. liczy się jako 1 skuteczny lek). <p>Operację można rozważyć tylko w przypadku: dostępności małej liczby skutecznych leków, zmian miejscowych, wystarczającej rezerwy oddechowej.</p> <p>Należy zastosować ustandaryzowany schemat, jeżeli w przeszłości nie stosowano leków II linii lub indywidualny schemat, gdy wcześniej używano leków II linii lub osoba z otoczenia pacjenta z MDR je stosowała.</p> <p>U pacjentów z podejrzaną lub potwierdzoną XDR-TB powinno się oferować indywidualne schematy leczenia. Bardzo trudno znaleźć 4 nowe leki z grupy 1.-4., co oznacza konieczność dodania leków z grupy 5. (nawet gdy doświadczenie z ich stosowania jest ograniczone) i możliwie innych leków z prawdopodobną opornością. Chorzy powinni otrzymać nowy fluorochinolon (wcześniej niestosowany lub na który szczep jest oporny) i lek we wstrzyknięciu II linii (wcześniej niestosowany), w przypadku gdy szczep nie jest całkowicie oporny (nie liczy się ich wśród 4 nowych leków, które tworzą ramy leczenia). Wielu z tych pacjentów przyjmuje 6-10 lekowe schematy.</p>
Europa	TBNET 2014	<p>Schemat leczenia MDR/XDR powinien być oparty na co najmniej 4 lekach przeciwgruźliczych, które mogą być skuteczne (czyli te które nie były wcześniej podawane pacjentowi lub na podstawie wyników DST):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) fluorochinolony (lewofloksacyna lub moksyfloksacyna), 2) leki w iniekcji (amikacyna, kanamycyna lub kapreomycyna), 3) protionamid/etionamid, 4) cykloseryna/terizydon, 5) PAS, 6) linezolid, 7) inne z grupy 5. (ogólnie nie zaleca się połączenia leków z grupy 3. i 5.). <p>Do powyższego schematu zaleca się dodanie pirazynamidu (jednak nie jest jasne czy u wszystkich pacjentów) lub etambutolu.</p> <p>U większości pacjentów z gruźlicą operacja nie jest wskazana. Resekcja płuca powinna być rozważona jeśli terapia przeciwgruźlicza nie przynosi odpowiednich efektów terapeutycznych, a ponadto w następujących przypadkach: zmiana jest odpowiednio zlokalizowana z odpowiednią pooperacyjną rezerwą płucną oraz dostępne są skuteczne leki ułatwiające proces gojenia po operacji. Uzasadnione może być wykonanie dodatkowej operacji u wybranych pacjentów z XDR-TB/MDR-TB dodatkowo oporną na fluorochinolony. Operacja powinna być wykonana przez eksperta z odpowiednim wsparciem ze strony jednostek intensywnej terapii w celu zmniejszenia umieralności i śmiertelności.</p>
Unia Europejska	UE 2012	<p>Chorzy na gruźlicę wywołaną przez prątki odporne na leki (szczególnie na MDR-TB i na gruźlicę z rozszerzoną wielolekoopornością (XDR-TB) oraz chorzy na gruźlicę z dużym prawdopodobieństwem takiej oporności wymagają leczenia zestawem zawierającym leki przeciwprątkowe drugiego rzutu. Lek dobiera się na podstawie przypuszczalnej lub potwierdzonej lekowrażliwości albo stosuje się zestaw standardowy. Należy podawać co najmniej 4 leki, na które prątki są wrażliwe lub przypuszczalnie wrażliwe. Zestaw powinien zawierać lek podawany pozajelitowo i pyrazynamid.</p> <p>Leczenie MDR i XDR-TB często stanowi ostatnią szansę wyleczenia i utrzymania chorego przy życiu, toteż należy stosować wszelkie środki zależnie od potrzeb chorego, zapewniające przestrzeganie zaleceń, w tym poradnictwo, nadzór i wspomaganie leczenia, także wsparcie psychologiczne i socjalne. Jest to szczególnie ważne, ponieważ chorzy ci często należą do grup upośledzonych socjalnie i ekonomicznie.</p> <p>Zaleca się stosowanie do leczenia MDR-TB pyrazynamidu i co najmniej 4 leków drugiego rzutu o prawdopodobnej skuteczności, z włączeniem leku drugiego rzutu podawanego pozajelitowo, fluorochinolonu (jeżeli są dostępne nowsze fluorochinolony [lewofloksacyna i moksyfloksacyna], nie zaleca się podawania fluorochinolonów starszej generacji, takich jak cyprofloksacyna i ofloksacyna), etionamidu (lub protionamidu) oraz cykloseryny lub kwasu p-aminosalicylowego (jeśli nie można stosować cykloseryny). Należy wykonywać badania lekowrażliwości, by potwierdzić wzór lekooporności i uzyskać wskazówki do właściwego wyboru leczenia.</p> <p>W przypadku objawów niepożądanych leków drugiego rzutu należy postępować zgodnie z zaleceniami międzynarodowymi, mając na celu ograniczanie ryzyka trwałego</p>

		zaprzestania stosowania skutecznego leku z powodu tych objawów. W optymalnych warunkach o postępowaniu w przypadku objawów niepożądanych oraz o rozpoczęciu, modyfikacji i przerwaniu leczenia lekami drugiego rzutu decydował zespół ekspertów (konsylium), a nie pojedynczy lekarz. Działanie zespołowe prowadzi do minimalizacji błędów, umożliwia podział odpowiedzialności, także wymianę doświadczenia i wiedzy. Należy podjąć wszelkie wysiłki, aby nie dopuścić do powstania oporności na kolejne leki. W wybranych przypadkach korzystne jest leczenie operacyjne stanowiące uzupełnienie leczenia farmakologicznego.
Polska	PTChP 2013	<p>Chorzy na gruźlicę wielolekooporną powinni być leczeni pirazynamelem (stosowanym przez cały czas leczenia) i co najmniej 4 lekami II rzutu o możliwej skuteczności, w tym zawsze fluorochinolonem i etionamidem. W przypadku oporności na ofloksacynę zaleca się podawanie fluorochinolonu nowszej generacji jak lewo-, gaty- lub moksyfoksacyna. Przy oporności na kanamycynę skuteczną może być kapreomycyna. Chorzy powinni przyjmować etionamid lub protionamid oraz cykloserynę. Kwas paraaminosalicylowy okazał się lekiem mniej skutecznym niż etionamid i cykloseryna, stąd jest zalecany tylko w sytuacjach, kiedy z powodu działań niepożądanych nie można podać tych bardziej skutecznych leków. Etionamid i cykloserynę trzeba stosować bez względu na wynik lekowrażliwości. Etambutol i leki grupy 5. według podziału WHO, to znaczy leki o niepotwierdzonym znaczeniu w leczeniu gruźlicy wielolekoopornej (np. klofazymina, linezolid, klarytromycyna, amoksylicyna z kwasem klawulanowym), mogą być podawane jako leki dodatkowe do wyżej wymienionych.</p> <p>Gruźlicę z opornością XDR leczy się według zaleceń przygotowanych dla gruźlicy wielolekoopornej.</p> <p>Chirurgiczne leczenie gruźlicy zaleca się: w bardzo ograniczonej liczbie przypadków nieskutecznego leczenia przeciwprątkowego, gruźlicy wielolekoopornej lub szczególnych postaci gruźlicy pozapłucnej. Należy je wykonać po co najmniej 2 miesiącach leczenia przeciwprątkowego. Po zabiegu leczenie należy kontynuować przez wiele miesięcy.</p>
Indie	MHFW/WHO, 2014	<p>Schemat leczenia MDR-TB może być standaryzowany i/lub wybrany w oparciu o mikrobiologiczne potwierdzenie podatności. Powinno się zastosować, co najmniej 4 leki (II linia), które wiadomo że są lub mają domniemaną podatność. Co najważniejsze schemat powinien zawierać co najmniej: pirazynamelem, etambutol, późniejszej generacji fluorochinolon (takie jak: wysokie dawki lewofloksacyny) i pozajelitowe leki (takie jak: kanamycyna lub amikacyna), etionamid (lub protionamid) i a bo cykloserynę albo PAS, jeżeli cykloseryna nie może być zastosowana. Terapia może być odpowiednio modyfikowana w przypadku oporności na ofloksacynę i/lub kanamycynę na początku leczenia lub podczas wczesnej intensywnej fazy, preferowanie nie później niż 4-6 tygodni. Jeżeli jest to możliwe, leczenie powinno być konsultowane ze specjalistami posiadającymi doświadczenie w leczeniu tego typu pacjentów. W przypadku wykrycia oporności u chorych z MDR-TB na co najmniej ofloksacynę i/lub kanamycynę podczas późnego etapu leczenia, terapia powinna być dostosowana do schematu XDR-TB z zastosowaniem leków II linii, w tym: leków z 5. grupy, takich jak: amoksylicyna-klawulanian, klarytromycyna, klofazymina, linezolid, tioacetazon, imipenem, na które wiadomo lub podejrzewa się podatność szczepu. Nowe leki, np. bedakilina, delaminid mogą być rozważone, gdy dostępne dowody naukowe na ich skuteczność i bezpieczeństwo są dostępne zgodnie z krajową polityką nowych leków przeciwdrobnoustrojowych.</p> <p>Wszyscy pacjenci z MDR/XDR-TB powinni być ocenieni w celu możliwości przeprowadzenia operacji na początku leczenia i/lub podczas obserwacji.</p>
Kanada	PHAC, 2014	<p>Leczenie MDR-TB powinno być zindywidualizowane, na podstawie wyników DST. Terapia powinna zawierać minimum 4 leki, na które wrażliwe są prątki; jeżeli to możliwe jednym z tych leków powinien być fluorochinolon, a drugim lek we wstrzyknięciu (np. amikacyna lub kapreomycyna). Zaleca się kierowanie pacjentów do lekarzy lub ośrodków z doświadczeniem w terapii MDR-TB.</p> <p>Operację zaleca się tylko u pacjentów z opornością na leki, która wskazuje wysokie prawdopodobieństwo niepowodzenia leczenia.</p>
Kanada	MFS/PIH 2014	<p>Podstawowe zasady dotyczące leczenia MDR-TB:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Intensywna faza leczenia obejmuje stosowanie 4 kluczowych leków z grup 2-4, które z wysokim prawdopodobieństwem są skuteczne, włączając w to leki stosowane dożylnie – plus pirazynamelem. • W przypadku niejasnych dowodów dotyczących skuteczności niektórych leków, mogą stanowić one część schematu, ale nie powinny być zaliczane do jednego z 4 kluczowych leków schematu. • Leki przeciwgruźlicze mogą być uważane za skuteczne jeśli: leki te nie były stosowane w poprzednich schematach leczenia i nie doprowadziły do wyleczenia u konkretnego pacjenta; DST wskazuje, że dany szczep jest wrażliwy na leki (DST jest wiarygodny tylko dla izoniazyd, ryfamicyny, leków z grupy 2 i 3); nie znana jest oporność krzyżowa na leki; nie wiadomo czy chory miał kontakt z osobą z MDR-TB; w przypadku gdy nie można wykonać testu DST lub wyniki DST nie są wiarygodne, badania oporności wskazują na rzadką oporność na dany lek wśród pacjentów z podobną historią chorowania na gruźlicę. • Nie zawsze wszystkie kryteria są spełnione i bardzo często kliniczna ocena jest niezbędna do ustalenia, które leki będą skuteczne. • Najbardziej skuteczne schematy leczenia MDR-TB obejmują zastosowanie przynajmniej fluorochinolon (preferowane fluorochinolon 3 generacji), leki podawane dożylnie, etionamid/protionamid, cykloserynę lub PAS i pirazynamelem. • W niektórych przypadkach, można włączyć do schematu więcej niż 5 leków, np. w przypadku pacjentów dla których nie jest znana wrażliwość na leki lub skuteczność leku jest kwestionowana. • Leki powinny być podawane pod nadzorem. <p><u>Budowanie strategii leczenia MDR-TB</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Krok pierwszy: należy wybrać lek podawany w iniekcjach z grupy 2.: kanamycynę/amikacynę lub kapreomycynę w oparciu o historię leczenia oraz DST. • Krok drugi: należy wybrać fluorochinolon z grupy 3.: lewofloksacynę lub moksyfoksacynę. Należy włączyć do schematu fluorochinolon późniejszej generacji. W przypadku oporności na fluorochinolony, należy rozważyć zastosowanie bedakiliny.

		<ul style="list-style-type: none"> • Krok trzeci: należy włączyć do schematu przynajmniej 2 leki z grupy 4.: etionamid/protionamid, cykloserynę, PAS. Należy dodawać leki z grupy 4. aż do uzyskania w schemacie przynajmniej 4 leków z II linii leczenia gruźlicy, które z dużym prawdopodobieństwem będą skuteczne (wszystkie 3 mogą być potrzebne). Wybór powinien być dokonany w oparciu o historię leczenia i profil działań niepożądanych. DST dla leków z grupy 4 nie jest wiarygodny dla ustalania schematu leczenia. • Krok czwarty: należy dodać lek z grupy 1.: pyrazinamid lub etambutol. Pyrazinamid jest dodawany rutynowo do schematu poza przypadkami kiedy pacjent nie toleruje leku lub występuje u niego udokumentowana oporność na lek. Jeśli oporność nie jest potwierdzona pyrazinamid dodaje się do schematu, nawet jeśli pacjent dostawał go w przeszłości. Etambutol nie jest rutynowo dodawany do schematu. Jeśli jednak kryteria bycia lekiem prawdopodobnie skutecznym zostaną przez niego spełnione, może zostać włączony do schematu. • Krok piąty: należy rozważyć dodanie leku z grupy 5.: bedakiliny, linezolidu, klofazyminy, amoksycyliny z kwasem klawulanowym, wysokich dawek izoniazydu, imipenemu/cylastatyny lub meropenemu. <p>Całkowity czas leczenia jest wyznaczony przez wynik posiewu. Rekomenduje się, aby terapia trwała minimum 20 miesięcy, w tym przynajmniej 18 miesięcy po uzyskaniu konwersji posiewu płwociny. Przedłużenie leczenia do 24 miesięcy może być konieczne w przypadku pacjentów z postacią XDR-TB.</p> <p>Leczenie operacyjne może być rozważone w przypadku pacjentów ze zlokalizowaną postacią choroby oporną na wiele leków. Leczenie chirurgiczne powinno zostać wdrożone w odpowiednim momencie i nie powinno być traktowane jako terapia ostatniej szansy. Nawet po pomyślnym zabiegu operacyjnym powinno się wdrożyć 12 -24 miesięczną chemioterapię.</p>
<p>Wie ka Brytania/Kanada</p>	<p>PIH 2013</p>	<p>W intensywnej fazie leczenia MDR-TB powinno się stosować przynajmniej 4 kluczowe leki z II linii leczenia TB, które wydają się być efektywne i dodatkowo pirazynamid (PZA). Jeśli leki nie spełniają kryterium prawdopodobieństwa skuteczności nie powinny być stosowane jako jeden z czterech kluczowych leków z drugiej linii leczenia, nawet jeśli leki te znajdują się w schemacie. Ze względu na niejasne dowody naukowe dotyczące skuteczności niektórych leków, w schemacie leczenia można zastosować więcej niż 5 leków.</p> <p><u>Wybór leków stosowanych w leczeniu MDR-TB:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Grupa 1.: doustne leki z I linii leczenia, tj.: izoniazyd, ryfampicyna, etambutol, pirazynamid; pirazynamid jest rutynowo dodawany do I linii leczenia w schemacie dla MDR jeśli potwierdzono wrażliwość (DST) lub wrażliwość nie jest znana; etambutol nie jest rutynowo stosowany, jednak może być stosowany, jeżeli spełnia kryteria bycia prawdopodobnie skutecznym lekiem; nowsze ryfamycyny takie jak rifabutyna wykazują wysoką oporność krzyżową na ryfampicynę i nie są stosowane. 2) Grupa 2.: dożylny leki anty-TB, tj.: kanamycyna, amikacyna, kapreomycyna, wszyscy pacjenci powinni otrzymywać leki z tej grupy o ile stwierdzono wrażliwość szczepu na nie lub lek jest rozważny jako prawdopodobnie efektywny; wybór leku powinien być oparty o koszty, działania niepożądane oraz powszechne wzory oporności w danej populacji, wyniki dotyczące oporności na leki z II linii leczenia mogą wspierać tę decyzję (streptomycyna nie jest generalnie stosowana w schematach leczenia pacjentów z MDR-TB). 3) Grupa 3.: fluorochinolony, tj.: moksyflokscyna, lewoflokscyna, ofloksacyna – wymieniono kolejno pod względem ich skuteczności (w oparciu o wyniki badań <i>in vitro</i>); ofloksacyna powinna być stosowana tylko w przypadku, gdy lewoflokscyna nie jest dostępna; moksyflokscyna jest zarezerwowana do stosowania w specjalnych przypadkach (podwyższona oporność, rozległa choroba, niewydolność nerek); rutynowe stosowanie gatifloksacyny nie jest zalecane, ze względu na poważną hipotensję/hiperglikemię i nowe zachorowania na cukrzycę; fluorochinolony późniejszej generacji (moksyflokscyna, gatifloksacyna) mogą mieć pewną skuteczność w przypadku szczepów opornych na ofloksacynę; ciprofloksacyna nigdy nie powinna być stosowana w leczeniu gruźlicy ze względu na swoją niską skuteczność w porównaniu z innymi fluorochinolonami. 4) Grupa 4.: doustne bakteriostatyki drugiej linii, tj.: etionamid/protionamid, cykloseryna, kwas paraaminosalicylowy; etionamid i protionami są uważane za najskuteczniejsze leki z tej grupy, ale ich stosowanie wskazuje na możliwość wystąpienia oporności krzyżowej na izoniazyd; etionamid i protionami mogą być włączone do schematu leczenia, nawet jeśli wykryto gen <i>inhA</i>, ale nie powinny być zaliczane do leków prawdopodobnie skutecznych; cykloseryna i PAS powinny być włączone do schematu leczenia MDR-TB, nie wykazują one krzyżowej oporności na inne leki stosowane w leczeniu TB; kombinacja etionamidu/prionamidu i PAS często powoduje wystąpienie zaburzeń żołądkowo-jelitowych oraz hipotyroidyzm, zazwyczaj leki te powinny być podawane razem tylko wtedy, kiedy istnieje potrzeba zastosowania 3 leków z grupy 4.; leczenie lekami z 4 grupy można rozpocząć od niższych dawek, a dawkowanie zwiększać w okresie od kolejnych dwóch tygodni w celu zwiększenia tolerancji. 5) Grupa 5.: leki co do których istnieją ograniczone dane dotyczące ich skuteczności lub bezpieczeństwa w długim okresie obserwacji, tj.: bedakilina, linezolid, amoksycylina z kwasem klawulanowym, imipenem plus cylastatyna, klarytromycyna, tioacenzon; ich stosowanie rekomendowane jest w przypadku, kiedy adekwatne schematy nie są możliwe do zaprojektowania z użyciem leków z grup 1-4 (bedakilina i linezolid są jedynymi lekami, dla których skuteczność wykazano w badaniach RCT); żaden z tych leków nie powinien być pojedynczo dodawany do schematu leczenia, który nie przyniósł poprawy; bdakilina jest rekomendowana w leczeniu postaci MDR-TB odpornej na fluorochinolony. <p><u>Budowanie schematu leczenia MDR-TB:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Krok 1.: wybór leku stosowanego w iniekcjach (grupa 2: kanamycyna lub amikacyna, kapreomycyna – wyboru należy dokonać w oparciu o DST i historię leczenia). • Krok 2. – wybór fluorochinolonu (grupa 3: lewoflokscyna, moksyflokscyna) – należy dodać fluorochinolon nowszej generacji. Jeśli stwierdzono oporność na ofloksacynę, należy zastosować moksyflokscynę. • Krok 3.: wybór przynajmniej dwóch leków z grupy 4. (etionamid/protinamid, cykloseryna, PAS) – należy dodać leki z grupy 4., tak żeby w schemacie znalazły się przynajmniej cztery leki z II linii leczenia, które mogą być efektywne (wszystkie trzy mogą być potrzebne). Wybór należy oprzeć o historię leczenia oraz profil działań niepożądanych. DST nie

		<p>jest w pełni wiarygodny w odniesieniu do tej grupy leków.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Krok 4.: należy dodać lek z grupy 1. (pirazynamid, etambutol) – pirazynamid jest rutynowo dodawany poza sytuacją, w której pacjent nie toleruje lub występowanie oporności jest wysoce prawdopodobne na podstawie historii leczenia i DST. Jeśli dla etambutolu zostaną spełnione kryteria bycia potencjalnie efektywnym lekiem, może on zostać włączony do leczenia (ale nie może być traktowany jako lek podstawowy). • Krok 5.: rozważnie zastosowania leków z grupy 5. – jeśli nie ma 4 leku z II linii leczenia (z grup 2-4), który może być uważany za lek skuteczny, należy dodać przynajmniej 2 leki z grupy 5. <p><u>Leczenie XDR-TB:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Należy zastosować jakkolwiek lek z grupy 1, który może być skuteczny (pirazynamid, etambutol) – pirazynamid jest rutynowo dodawany poza sytuacją, w której pacjent nie toleruje lub występowanie oporności jest wysoce prawdopodobne na podstawie historii leczenia i DST. • Należy rozważyć dłuższe stosowanie leków podawanych w iniekcjach (12 miesięcy lub jeśli możliwe przez cały okres leczenia). Jeśli szczep jest oporny na wszystkie leki podawane iniekcyjne, należy zastosować lek, który nie był wcześniej stosowany u pacjenta. • Należy użyć fluorochinolonów nowszej generacji, takich jak moksyflokscyna. • Należy użyć wszystkich leków z grupy 4, które nie były nadmiernie stosowane w poprzednich schematach i jakkolwiek, który wydaje się być efektywny. • Należy zastosować dwa lub więcej leków z grupy 5, włączając w to bedakilinę i linezolid. • Należy rozważyć indywidualne stosowanie nowych leków. • Należy rozważyć resekcję, jeśli choroba jest zlokalizowana w konkretnym miejscu. • Należy zapewnić silną kontrolę pomiarów związanych z infekcją. • Należy leczyć współistniejącą infekcję HIV. • Należy zapewnić odpowiednie monitorowanie oraz pełne wsparcie. <p><u>Leczenie chirurgiczne MDR-TB:</u></p> <p>Dodatkowe leczenie chirurgiczne może być zastosowane u pacjentów ze zlokalizowaną postacią choroby i może pozytywnie wpłynąć na poprawę wyników leczenia, pod warunkiem przeprowadzenia zabiegu przez doświadczonego chirurga i świetnej przed- i pooperacyjnej opiece.</p>
Kenia	MH 2013	<p>Leczenie MDR-TB składa się z dwóch faz:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Pierwsza faza – intensywna, trwająca 8 miesięcy i obejmująca stosowanie następujących leków: kanamycyna, protionamid, lewofloksacyna, cykloseryna, pirazynamid. 2) Druga faza – kontynuacja leczenia trwająca 12 miesięcy i obejmująca stosowanie następujących leków: protionamid, lewofloksacynę, cykloserynę oraz pirazynamid.
RPA	SA 2013	<p>Najsukuczniejszym leczeniem MDR-TB są schematy, które zawierają wiele leków, których pacjent wcześniej nie przyjmował. Standardowy schemat powinien być oparty o specyficzne profile oporności występujące w danym kraju oraz o wcześniejsze stosowanie leków II linii. Projektowanie standardowego schematu powinno być oparte o wyniki DST dla I linii leczenia. DST dla etambutolu i pirazynamidu nie są w pełni wiarygodne.</p> <p>Standardowy schemat leczenia powinien obejmować w fazie intensywnego leczenia (przynajmniej 6 miesięcy) przynajmniej 5 leków: kanamycyna/amikacyna/moksyflokscyna, etionamid, terizidone i pirazynamid, a następnie w fazie kontynuacji - przynajmniej 4 leki: moksyflokscyny, etionamidu, terizidonu, pirazynamidu. W pacjentów, którzy nie tolerują moksyflokscyny powinno się stosować lewofloksacynę. Etambutol może być zastosowany jako dodatkowy lek w schemacie (6 lek) na obszarach z potwierdzonym niskim poziomem występowania oporności na etambutol lub u pacjentów, którzy nie otrzymywali etambutolu przez okres dłuższy niż miesiąc nim wdrożono leczenie odpornej postaci gruźlicy. Powyższy schemat leczenia znajduje zastosowanie tylko w przypadku pacjentów z MDR-TB, którzy wcześniej byli leczeni z zastosowaniem schematu opartego na lekach z I linii.</p> <p>Pacjenci, którzy otrzymywali wcześniej leki z II linii będą wymagali zindywidualizowanego schematu leczenia opartego o historię przyjmowania leków przeciwgruźliczych oraz wyniki DST. Zasadniczo każdy lek, którego pacjent wcześniej nie przyjmował jest traktowany jako lek potencjalnie skuteczny, a każdy lek, który był stosowany przez okres dłuższy niż miesiąc jest traktowany jako lek, na który szczep bakterii jest oporny.</p> <p>Większość pacjentów z wielolekooporną postacią gruźlicy, którzy byli leczeni lekami z I lub II linii będzie wymagała zastosowania leków takich jak: kapreomycyna, PSA, moksyflokscyna lub lewofloksacyna, wysokie dawki INH i klofazyminy, mimo stosowania innych leków w stosowanych w schemacie.</p> <p>Leki stosowane w leczeniu MDR-TB podzielono na poszczególne grupy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Grupa 1.: doustne leki I linii: etambutol, pirazynamid; • Grupa 2.: leki podawane w zastrzykach: kanamycyna, amikacyna, kapreomycyna, wiomycyna; • Grupa 3.: fluorochinolony: lewofloksacyna, moksyflokscyna, gatiflokscyna; • Grupa 4.: doustne leki bakteriostatyczne II linii: etinamid, protinamid, cykloseryna, terizidon, PAS; • Grupa 5.: leki o niejasnej skuteczności (nie rekomendowane w rutynowym stosowaniu wśród pacjentów z MDR-TB): klofazymina, amoksycylina z kwasem klawulanowym, klarytromycyna, azytromycyna, linezolid, tioacetazon, imipinem, wysokie dawki INH.

		<p>Leki powinny być podawane pod ścisłym nadzorem w trakcie trwania leczenia. Powinno się rozważyć zastosowanie kapreomycyny u pacjentów z niewydolnością nerek, utratą słuchu lub neuropatią obwodową. Jeśli szczerp u danego pacjenta jest oporny na kanamycynę lub amikacynę, ale wrażliwy na ofloksacynę należy włączyć kapreomycynę, klofazyminę i PAS. Przerwana terapia z zastosowaniem leków dożylnych (leki są podawane 3 razy w tygodniu po początkowym okresie codziennego leczenia) może być rozważone u pacjentów, którzy są leczeni przez przedłużający się okres czasu, u których leczenie trwa powyżej 6 miesięcy lub toksyczność leków wiąże się z wysokim ryzykiem dla pacjenta.</p> <p><u>Leczenie postaci XDR-TB</u></p> <p>Postać XDR-TB jest leczona z zastosowaniem tej samej strategii co MDR-TB i zachowaniem takiego samego czasu leczenia jak w przypadku postaci płucnej gruźlicy. Jeśli u pacjenta występują objawy sugerujące na zajęcie ośrodkowego układu nerwowego leczenie MDR-TB powinno być dobrane w taki sposób, aby zapewnić adekwatną penetrację leków do ośrodkowego układu nerwowego (pirazynami, etinamid, cykloseryna i terizidon lub w przypadku zapalenia wywołanego przez meningokoki - kanamycyna, amikacyna i kapreomycyna).</p> <p>Projektowanie schematu leczenia postaci XDR-TB powinno opierać się na następujących zasadach:</p> <ul style="list-style-type: none"> Należy włączyć do schematu przynajmniej 4 leki, które będą skuteczne, lub których pacjent nie przyjmował. Wszyscy pacjenci powinni otrzymywać leki dożylne, jeśli wrażliwość na nie jest potwierdzona lub prawdopodobna. Pozostałe leki powinny być dodawane w oparciu o oszacowane prawdopodobieństwo wrażliwości na leki, historię przyjmowania leków, skuteczność oraz profil działań niepożądanych. Powinno się rozważyć zastosowanie PAS, etionamidu i terizidonu. Stosowanie moksyflokscyny jest rekomendowane ze względu na wyniki badań wskazujące na poprawę efektów leczenia z zastosowaniem moksyflokscyny w przypadku występowania oporności na ofloksacynę. Stosowanie tioacetazonu nie jest rekomendowane ze względu na wysokie ryzyko występowania wysypek skórnych, które są dużo częstsze u pacjentów z koinfekcją HIV i które mogą skutkować wystąpieniem syndromu Stevens-Johnsona i śmiercią. Nowe ryfamycyny wykazują prawie całkowitą oporność krzyżową na ryfampicynę. Zastosowanie leków z grupy 5 powinno być rozważone w momencie kiedy nie jest możliwe stworzenie schematu leczenia w oparciu o dostępne leki z pozostałych grup lub konieczne jest wzmocnienie schematu. Klofazymina jest lekiem z wyboru z spośród leków z grupy 5. <p><u>Leczenie chirurgiczne</u></p> <p>Leczenie MDR-TB i XDR-TB powinno być przede wszystkim oparte o farmakoterapię. Mimo tego istnieją ograniczone wskazania do zabiegu chirurgicznego: zlokalizowana choroba, jednostronna, wystarczająca rezerwa płucna i sercowa. Wśród takich pacjentów operacja może skutkować znaczącą poprawą wyników leczenia, pod warunkiem, że zabieg zostanie przeprowadzony przez doświadczonego chirurga, a pacjent będzie następnie pozostawał pod wysmienitą opieką w okresie pooperacyjnym.</p>
Stany Zjednoczone	VIDS 2012	<p><u>Ogólne zasady leczenia MDR-TB:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Stosowanie standardowych protokołów leczenia u pacjentów z MDR-TB lub XDR-TB jest często niemożliwe ze względu na takie czynniki jak: wyniki DST, współwystępujące choroby oraz toksyczność leków. Pacjenci z MDR-TB lub XDR-TB powinni być hospitalizowani w celu izolacji. Podawanie leków powinno odbywać się pod ścisłą obserwacją (DOT). Przerwana terapia nie powinna być stosowana w przypadku pacjentów z MDR-TB lub XDR-TB. Skuteczne leczenie MDR-TB powinno się składać z przynajmniej 4 skutecznych leków (preferowane 5 leków w intensywnej fazie leczenia) i przedłużenia terapii (przez przynajmniej 18 miesięcy). <p><u>Ustalanie schematu leczenia MDR-TB:</u></p> <p>Schemat leczenia musi być dobrany w oparciu o hierarchiczną skuteczność leków. Leczenie powinno się rozpocząć od jakiegokolwiek leku z grupy 1. (doustne leki I linii), na który szczepki pacjenta są wrażliwe, następnie należy włączyć leki z grup 2-3 (leki podawane w iniekcjach i fluorochinolony), a w razie konieczności dołączyć jeden lub więcej leków z grup 4-5 (doustne leki bakteriostatyczne II linii i leki o stwierdzonej aktywności <i>in vitro</i>, ale nie znanej skuteczności), tak aby uzupełnić schemat do przynajmniej 4 aktywnych leków.</p> <p>Operacja powinna być wykonana tylko u pacjentów, którzy są w stanie tolerować taki zabieg (usunięcie płata płuca lub całego płuca), u których choroba jest ogniskowa, zazwyczaj jamista. Ogólne wskazania obejmują: pozytywne wyniki posiewów utrzymujące się od 4 do 6 miesięcy w trakcie leczenia MDR-TB lub nasiloną wielolekooporność, która nie może być wyleczona za pomocą stosowania chemioterapii. Operacja powinna być przeprowadzona przez doświadczonego chirurga.</p>
Nowa Zelandia	MH, 2010	<p>Chorych z MDR-TB należy leczyć w konsultacji z tercjelnymi ośrodkami z doświadczeniem w opiece nad takimi pacjentami. Osoby z MDR-TB powinny być leczone minimum 4 lub więcej lekami, których wcześniej nie stosowano i na które wykazano podatność:</p> <ol style="list-style-type: none"> grupa 1.: etambutol i pirazynamid mogą być stosowane, przy laboratoryjnych wynikach na wrażliwość, ale wcześniejsze ich użycie, oznacza mniejszą skuteczność; jeżeli laboratoryjne wyniki wykazały oporność na izoniazyd niskiego poziomu, to wysokie dawki tego leku mogą przynieść korzyść; grupa 2.: lek we wstrzyknięciu powinien być stosowany u wszystkich chorych z MDR-TB; grupa 3.: fluorochinolonowe antybiotyki powinny być uwzględnione, jeżeli wykazano na nie podatność; moksyflokscyna jest preferowaną, a ciprofloksacyna nie jest dłużej zalecana za leczeniu gruźlicy;

		4) grupa 4.: protionamid (lub etionamid) i cykloseryna są dwoma najczęściej stosowanymi lekami tej grupy; PAS jest kolejnym wyborem, gdy 3. lek jest wymagany; 5) grupa 5.: skuteczność leków tej grupy jest niejasna; one powinny być one rozważane, kiedy opcje lecznicze są ograniczone. Leczenie chorych z XDR-TB obejmuje leki z grupy 5., a leczenie zawsze powinno opierać się na konsultacjach z ekspertami w postępowaniu z lekooporną gruźlicą. Wszyscy pacjenci z MDR-TB lub XDR-TB powinni być leczeni DOT.
Hiszpania	MSI 2010	Pacjenci z MDR-TB powinni być leczeni przez specjalistę. Schemat leczenia może być standardowy, empiryczny lub indywidualny. MDR-TB jest często leczona przy pomocy kombinacji strategii. Schemat leczenia MDR-TB musi się składać z przynajmniej 4 leków, na które szczep jest wrażliwy. Leki przeciwgruźlicze I linii: doustny izoniazyd, ryfampycyna, pyrazynamid i etambutol, są najsilniejszymi i najlepiej tolerowanymi lekami. Stanowią one podstawę leczenia w przypadku ustalenia oporności. Leki we wstrzyknięciach, takie jak streptomycyna, kanamycyna, amikacyna i kapreomycyna są często wybierane, żeby uzupełnić schemat leczenia. Fluorochinolony (preferowana moksyflokscyna lub lewoflokscyna) powinny być uwzględnione w każdym schemacie, jeżeli wiadomo że nie ma na nie oporności. W niektórych przypadkach wymaga się dodania do schematu leków II linii, takich jak: protionamid, cykloseryna, tioacetazon, klofazymina lub PAS.

W wytycznych praktyki klinicznej wyszczególnia się 5 grup leków, które mogą być stosowane w leczeniu MDR-TB. Chociaż leki wchodzące w skład poszczególnych grup mogą się nieznacznie różnić w pomiędzy wytycznymi (w zależności od dostępności preparatów), to same grupy definiowane są zawsze w ten sam sposób:

- Grupę 1. stanowią leki stosowane doustnie w ramach I linii leczenia MDR-TB (pirazynamid, etambutol, ryfabutyna).
- Grupę 2. stanowią leki podawane w iniekcjach (kanamycyna, amikacyna, kapreomycyna, streptomycyna).
- Grupę 3. stanowią leki z grupy fluorochinolonów (lewoflokscyna, moksyflokscyna, oflokscyna).
- Grupę 4 stanowią doustne bakteriostatki stosowanej w II linii leczenia MDR-TB (PAS, cykloseryna, terizidon, etionamid, protionamid).
- Grupę 5 stanowią leki o potwierdzonej aktywności *in vitro* lecz o niejasnej skuteczności w leczeniu gruźlicy (bedakilina, klofazymina, linezolid, amoksycylina z kwasem klawulanowym, tioacetazon, imipenem z cylastatyną, izoniazyd w wysokich dawkach oraz klarytromycyna).

W oparciu o kryteria wyboru najbardziej skutecznych leków u danego pacjenta oraz profil działań niepożądanych tworzy się schemat leczenia MDR-TB. W niektórych krajach są to schematy wystandaryzowane, w niektórych krajach są to zaś schematy dobierane indywidualnie dla każdego pacjenta. Leczenie MDR-TB składa się z dwóch faz: fazy intensywnego leczenia (leczenia z wykorzystaniem leków podawanych w iniekcjach) oraz kontynuacji leczenia. W większości wytycznych zaleca się, aby w schemacie stosowanym w fazie intensywnej znalazło się przynajmniej 5 skutecznych leków (w niektórych wytycznych dopuszcza się 4 leki), zaś w schemacie stosowanym w drugiej fazie przynajmniej 4 skuteczne leki. Do schematu są najpierw włączane leki z grup 1-4. Leki z grupy 5 są włączane do schematu dopiero w przypadku, gdy ze względu na oporność oraz profil działań niepożądanych nie można u danego pacjenta zastosować przynajmniej 4/5 leków z grup 1-4. Czas trwania leczenia w pierwszej i drugiej fazie jest zmienny w zależności od poszczególnych wytycznych, oscyluje jednak w przedziałach 6-8 miesięcy dla intensywnej fazy leczenia i 18-20 miesięcy dla całkowitego czasu leczenia. W wytycznych podkreśla się, że punktem przejścia z pierwszej do drugiej fazy jest uzyskanie konwersji posiewu płwociny.

Nie istnieją osobne schematy leczenia postaci XDR gruźlicy. W wytycznych podkreśla się, że do czasu opracowania schematów dla rozszerzonej lekooporności należy stosować wytyczne dotyczące leczenia MDR-TB, równocześnie zwraca się uwagę na możliwość wydłużenia czasu leczenia.

Autorzy wytycznych klinicznych odnoszą się również do leczenia chirurgicznego. Resekcja fragmentu płuca nie powinna być stosowana jako leczenie ostatniej szansy, lecz jako leczenie uzupełniające farmakoterapię. Można je zastosować w nielicznych przypadkach (m. in. zlokalizowana postać choroby, wystarczająca rezerwa oddechowa) pod warunkiem, że zabieg zostanie przeprowadzony przez doświadczonego chirurga, a pacjent będzie miał zapewnioną znakomitą opiekę w okresie pooperacyjnym.

Tabela 10. Przegląd interwencji stosowanych w leczeniu pacjentów z wielolekooporną gruźlicą płuc w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych.

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
	„Zgodnie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc i Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) gruźlica wielolekooporna MDR-TB leczona jest co najmniej pięcioma lekami przeciwprątkowymi - pirazynamidem, fluorochinolonem, lekiem podawanym parenteralnie (am kacyna, kanamycyna, kapreomycyn), etionamidem, cykloseryną lub PAS. W przypadkach, kiedy leczenie tymi lekami nie jest możliwe z powodu działań niepożądanych lub oporności, dodaje się leki z tzw. grupy 5 wg WHO np. amoksycylinę z kwasem klawulanowym i klofazyminę.”	„Bedakilina należy wg Światowej Organizacji Zdrowia do leków grupy 5, podawanych w przypadkach niemożności dobrania leczenia przy pomocy wymienionych wyżej leków grupy 1-4 wg WHO. Bedakilina wydaje się być, obok linezolidu, lekiem skuteczniejszym niż inne leki z grupy 5. Bedakilina nie zastąpi leków dotychczas stosowanych, ponieważ leczenie MDR-TB jest zawsze leczeniem wielolekowym, ale dodana do leków z grupy 1-4 może poprawić wynik leczenia w stopniu większym niż dodanie innych leków z grupy 5.”	„Leki przeciwprątkowe drugiej linii są w większości lekami droższymi niż leki pierwszej linii, stosowane standardowo w leczeniu gruźlicy bez oporności prątków na leki. Technologia bez bedakiliny tzn. wybór innego niż bedakilina leku z grupy 5 np. amoksycyliny z kwasem klawulanowym i dodanie go do wymaganych w leczeniu MDR-TB leków grupy 1- 4 jest tańsza ale zapewne mniej skuteczna.”	„Zalecany przez WHO zestaw leków do leczenia gruźlicy o oporności typu MDR-TB i XDR-TB zawierać powinien pirazynamid, fluorochinolon nowszej generacji (moksyfoksacyna), lek podawany parenteralnie, etionamid/protionamid, cykloserynę lub PAS i ewentualnie lek z grupy 5. Ten zestaw jest zalecany przez Polskie Towarzystwo Chorób Płuc i powinien być także w Polsce stosowany. Leki grupy 5 różnią się aktywnością przeciwprątkową: poprawę wyników leczenia można uzyskać stosując bedakilinę, która dotychczas w Polsce nie była stosowana.”	Powołano się na wytyczne kliniczne PTChP 2013.

Tabela 11. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce we wskazaniu leczenie gruźlicy lekoopornej [wg obwieszczenia MZ – 23.04.2015 r.].

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Kategoria dostępności refundacyjnej: Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym										
Ethambutoli hydrochloridum	Ethambutol Teva, kaps., 250 mg	250 kaps.	5909990227310	240.0, Lek przeciwprątkowe - inne - etambutol	74,52	90,57	90,57	Gruźlica, w tym również gruźlica lekooporna i inne mykobakteriozy	bezpłatny	0
Ofloxacinum	Tarivid 200, tabl. powł., 200 mg	10 tabl. (blist.)	5909990111213	105.0, Chinolonowe leki przeciwbakteryjne - fluorochinolony do stosowania doustnego	12,95	15,77	7,41	Gruźlica, tym również gruźlica wielolekooporna i inne mykobakteriozy	bezpłatny	8,36
Pyrazinamidum	Pyrazinamid Farmapol, tabl., 500 mg	250 tabl.	5909990263516	113.0, Lek przeciwprątkowe - inne - pyrazinamid	61,02	74,98	74,98		bezpłatny	0
Rifampicinum	Rifampicyna TZF, kaps. twarde, 300 mg	100 kaps.	5909990084913	111.1, Lek przeciwprątkowe - antybiotyki -	75,6	91,82	91,82		bezpłatny	0

Rifampicinum	Rifampicyna TZF, kaps. twarde, 150 mg	100 kaps.	5909990085019	ryfampicyna	45,36	56,08	45,91		bezpłatny	10,17
Rifampicinum + Isoniazidum	Rifamazid, kaps. twarde, 0,15+0,1 g	100 kaps.	5909990086115	111.2, Leki przeciwprątkowe - produkty złożone - izoniazyd z ryfampicyną	48,6	60,07	51,88		bezpłatny	8,19
Rifampicinum + Isoniazidum	Rifamazid, kaps. twarde, 0,3+0,15 g	100 kaps.	5909990086214		86,4	103,76	103,76		bezpłatny	0

3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Jako komparator dla preparatu Sirturo (bedakiliny) w analizie klinicznej wnioskodawcy wskazano podstawowy schemat leków przeciwgruźliczych o składzie i dawkowaniu dobrane indywidualnie dla chorego. Zestawienie wybranych komparatorów, kluczowe argumenty, którymi wnioskodawca uzasadnił wybór każdego z komparatorów, wraz z komentarzem Agencji przedstawia Tabela 9.

Wybrany przez wnioskodawcę komparator jest stosowany w aktualnej praktyce klinicznej oraz rekomendowany w wytycznych klinicznych. Według eksperta klinicznego, ankietowanego przez Agencję, bedakilina nie zastąpi leków dotychczas stosowanych, ponieważ jest stosowana razem z nimi w terapii skojarzonej. Jednak jej dodanie do dotychczasowego leczenia może poprawić wyniki leczenia.

Tabela 12. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru.

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
<p>Komparator 1</p> <p>Podstawowy schemat leków przeciwgruźliczych o składzie i dawkowaniu dobrane indywidualnie dla chorego.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Wytyczne zagraniczne (UE 2012 r. oraz WHO z 2011 r.), jak i polskie (PTChP z roku 2013) zalecają by w leczeniu MDR-TB stosować schemat złożony z co najmniej 5 leków przeciwgruźliczych, tj. lek podawany pozajelitowo, fluorochinolon nowej generacji, etionamid (lub protionamid), cykloseryna (lub PAS) oraz pirazynamid. W polskiej praktyce klinicznej leczenie takim schematem odbywa się wyłącznie w warunkach szpitalnych. Leki są zatem finansowane w ramach kosztu hospitalizacji. Podstawowy schemat leków przeciwgruźliczych jest zatem technologią refundowaną. ➤ Na podstawie wytycznych TBNET z 2014 r. oraz badania ankietowego z udziałem eksperta klinicznego stwierdzono, że zarówno bedakiliny jak i delamanid mogą być stosowane dodatkowo, w skojarzeniu z powyższym schematem. ➤ W badaniu ankietowym ekspert kliniczny wskazał, że po rozpoczęciu finansowania bedakiliny i delamanidu ze środków publicznych, leki te będą stosowane jednocześnie. Co za tym idzie nie stanowią dla siebie alternatywy. Poza tym, delamanid obecnie nie jest technologią refundowaną. Zatem uznano, że nie stanowi on komparatora dla bedakiliny. 	<p>Wybór zasadny.</p> <p>Z wytycznych praktyki klinicznej wynika, że leki z grupy 5 (do której należy m.in. bedakilina) powinny być włączane do schematu leczenia dopiero w przypadku, gdy ze względu na istniejącą oporność lub profil działań niepożądanych nie można do schematu włączyć 5 skutecznych leków z grup 1-4.</p> <p>Z opinii eksperta klinicznego, ankietowanego przez Agencję oraz z wytycznych praktyki klinicznej wynika, że leki z grupy 5 mogłyby stanowić komparatory dla bedakiliny. Niemniej jednak w Polsce spośród leków wymienionych w grupie 5, tylko amoksyacylina z kwasem klawulanowym i klarytromycyna są finansowane ze środków publicznych, jednak we wskazaniach nie obejmujących gruźlicy.</p> <p>Biorąc pod uwagę fakt, że leki z grupy 5 nie są refundowane w leczeniu gruźlicy, a także że leczenie jest zawsze dobrane w zależności od indywidualnej sytuacji chorego, dostępności leków, preferencji lekarza itp. Można stwierdzić, że podstawowy schemat leczenia będzie stanowił komparator dla bedakiliny.</p>

3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

W analizie klinicznej wnioskodawcy uwzględniono 2 przeglądy systematyczne (Fox 2013, Chahine 2014), które zidentyfikowano w trakcie systematycznego przeszukiwania baz bibliograficznych.

Agencja przeprowadziła wyszukiwanie kontrolno-aktualizacyjne przeglądów systematycznych, w których oceniano skuteczność lub bezpieczeństwo stosowania bedakiliny w leczeniu MDR-TB. Wyszukiwanie zostało przeprowadzone w bazach *Medline via Ovid*, *Embase via Ovid* oraz *Cochrane Library* (data wyszukiwania 22-23.04.2015 r.). W ramach wyszukiwania kontrolnego w Agencji nie odnaleziono dodatkowych publikacji, które odpowiadałyby kryteriom włączenia wnioskodawcy.

Tabela 13. Opublikowane przeglądy systematyczne, oceniające efektywność kliniczną bedakiliny w leczeniu gruźlicy wielolekoopornej [wg załącznika 12.6 AKL wnioskodawcy oraz publikacji źródłowych].

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p>Chahine 2014 (przegląd uwzględniony w AKL wnioskodawcy) <u>Źródła finansowania:</u> brak</p>	<p>Cel: analiza właściwości chemicznych, farmakologicznych, mikrobiologicznych, farmakokinetycznych, farmakodynamicznych, skuteczności, bezpieczeństwa, dawkowania oraz sposobu podania bedakiliny jako nowego doustnego leku przeciwpłatkowego stosowanego w leczeniu dorosłych chorych z wielolekooporną gruźlicą płuc.</p> <p>Synteza wyników: jakościowa</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: Styczeń 2004 – Maj 2013 (PubMed, International Pharmaceutical Abstracts)</p>	<p>Populacja: b/d Interwencja: bedakilina Komparatory: brak Punkty końcowe: brak Metodyka: brak Inne: publikacje w języku angielskim</p>	<p>Włączone badania: 1 badanie RCT (składające się z dwóch faz) – C208 (Diacon 2009, Diacon 2012, McNeely 2010, Haxaire 2011, Haxaire 2012) oraz 1 badanie prospektywne bez grupy kontrolnej – C209 (www.clinicaltrials.gov).</p> <p>Wnioski autorów przeglądu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bedakilina jako pierwszy lek w klasie diarylchinolonów wykazał skuteczność w połączeniu z innymi lekami przeciwgruźliczymi w leczeniu osób z płucną postacią MDR-TB. • Na podstawie wyników badań fazy drugiej można wnioskować, że jej stosowanie wiąże się z obiecującymi wynikami leczenia, mimo to wiąże się również z działaniami niepożądanymi: nudności, artralgia, ból głowy, krwiotłucie, ból w klatce piersiowej. • Dodatkowo FDA opublikowało 2 ostrzeżenia dla bedakiliny związane ze zwiększoną śmiertelnością oraz z wydłużonym odstępem QT, a także ostrzeżenie związane z hepatotoksycznością. Ponadto bedakilina wchodzi w poważne interakcje z agonistami i inhibitorami CYP3A4 i innymi lekami wydłużającymi odstęp QT. Badania 3 fazy są niezbędne do dalszej oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania bedakiliny u pacjentów z gruźlicą.
<p>Fox 2013 (przegląd uwzględniony w AKL wnioskodawcy) <u>Źródła finansowania:</u> National Health and Medical Research Council of Australia</p>	<p>Cel: analiza dostępnych dowodów klinicznych dotyczących stosowania bedakiliny w leczeniu gruźlicy wielolekoopornej.</p> <p>Synteza wyników: jakościowa</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: Do kwietnia 2013 (PubMed, FDA)</p>	<p>Populacja: b/d Interwencja: bedakilina Komparatory: brak Punkty końcowe: brak Metodyka: brak Inne: publikacje pełnotekstowe</p>	<p>Włączone badania: 1 badanie RCT (składające się z dwóch faz) – C208 (Andries 2005, Diacon 2009, Diacon 2012, FDA 2012a, FDA 2012b) oraz jedno badanie jednoramienne – C209 (www.clinicaltrials.gov).</p> <p>Wnioski autorów przeglądu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bedakilina jako pierwszy lek w klasie diarylchinolonów wykazał skuteczność w połączeniu z innymi lekami przeciwgruźliczymi w leczeniu osób z płucną postacią MDR-TB. • Przed rekomendowaniem bedakiliny do szerokiego stosowania, potrzeba większej ilości badań oceniających efekty stosowania w długim okresie czasu, takie jak: liczba osób wyleczonych, liczba osób, u których wystąpiło niepowodzenie terapii, ponowne zachorowanie po zakończonym leczeniu MDR-TB. Potrzebna jest uważna ocena działań niepożądanych zwłaszcza monitorowanie hepatotoksyczności jak i kardiotoxyczności. Należy również z uwagą podchodzić do interakcji pomiędzy lekami. • W świetle niewielkiej liczby dostępnych dowodów, bedakilina powinna być stosowana w oddziałach badawczych prowadzących monitorowanie.

Wnioski z odnalezionych przeglądów systematycznych:

Obydwa z odnalezionych przeglądów systematycznych są przeglądami niezależnymi. Zostały w nich uwzględnione te same badania (które zostały włączone również do przeglądu systematycznego badań pierwotnych prowadzonego na potrzeby analizy klinicznej wnioskodawcy oraz analizy weryfikacyjnej), a wnioski autorów są ze sobą spójne. Autorzy przeglądów podkreślają fakt, że bedakilina jako pierwszy lek w klasie diarylchinolonów wykazał skuteczność w połączeniu z innymi lekami przeciwgruźliczymi w leczeniu osób z płucną postacią MDR-TB. Mimo to stosowane leku wiąże się z poważnymi działaniami niepożądanymi, w tym ze zwiększoną śmiertelnością, a także wydłużeniem odstępu QT, a także z kardio- i hepatotoksycznością oraz licznymi interakcjami z innymi lekami. Autorzy obu przeglądów zgodnie podkreślają, że do potwierdzenia skuteczności i bezpieczeństwa bedakiliny potrzebne są długookresowe badania 3 fazy.

3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

Celem analizy klinicznej przedstawionej przez wnioskodawcę była ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania bedakiliny w leczeniu wielolekoopornej gruźlicy płuc.

3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

Analiza kliniczna wnioskodawcy zawiera opis procesu wyszukiwania i selekcji publikacji w ramach przeglądu systematycznego, z predefiniowanymi kryteriami ich włączenia i wykluczenia (patrz tab. 14 niniejszej AWA).

W celu identyfikacji opracowań wtórnych w analizie wnioskodawcy przeszukano następujące elektroniczne bazy danych: *Medline* przez *Pubmed*, *Embase* przez *Ovid*, *Cochrane Library* (bazy *Cochrane Reviews*, *Other Reviews*), *Center for Reviews and Dissemination*.

W celu odnalezienia badania pierwotnych przeszukano bazy: *Cochrane Library (Central)*, *Medline* przez *Pubmed*, *Embase* przez *Ovid*. Przeszukano również rejestr badań klinicznych *National Institutes of Health*.

Przeszukane zasoby są zgodne z polskimi wytycznymi HTA.

Wyszukiwanie badań pierwotnych, opracowań wtórnych na potrzeby analizy klinicznej wnioskodawcy przeprowadzono w dniu 20.11.2014 r., natomiast wyszukiwanie w rejestrze badań klinicznych *National Institutes of Health* przeprowadzono w dniu 24.11.2014 r.

Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych, jak i pierwotnych była prowadzona niezależnie przez 2 analityków.

Nie wykryto błędów w kwerendach przedstawionych w AKL wnioskodawcy, niemniej jednak ze względu na fakt, iż gruźlica wielolekooporna (MDR-TB) bywa różnie definiowana w literaturze (szczegóły patrz podrozdział 3.3.1.2 – Kryteria włączenia/wykluczenia) analitycy Agencji przeprowadzili poszerzone wyszukiwanie z zastosowaniem dodatkowych haseł w kwerendach.

Wyszukiwanie kontrolno-aktualizacyjne Agencji, miało miejsce w dniach 22,23.04.2015 r., obejmowało 3 główne bazy bibliograficzne *Medline via Ovid*, *Embase via Ovid*, *Cochrane Library*. Nie zidentyfikowano badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu, które nie zostały opisane w analizach wnioskodawcy, a także badań które mogły pojawić się po dacie złożenia wniosku.

3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Tabela 14. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli chorzy na wielolekooporną gruźlicę płuc (MDR-TB)	Populacja niezgodna z kryteriami włączenia, np. gruźlica nielekooporna.	Brak uwag.
Interwencja	Bedakilina podawana w dawkach: • tygodnie 1-2: 400 mg (4 tabletki po 100 mg) raz na dobę;	Interwencja inna niż wymieniona.	Brak uwag.

	<ul style="list-style-type: none"> tygodnie 3-24: 200 mg (2 tabletki po 100 mg) trzy razy w tygodniu (z co najmniej 48-godzinnym odstępem pomiędzy dawkami); w skojarzeniu, co najmniej z 3 produktami leczniczymi, na które wyizolowany od chorego patogen wykazał wrażliwość <i>in vitro</i>. 		
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> Podstawowy schemat leków przeciwgruźliczych, o składzie i dawkowaniu dobieranym indywidualnie dla chorego. W przypadku badań bezpośrednio porównujących interwencję i komparator włączane będą badania z dowolnym komparatorem, na podstawie których będzie można wykonać porównanie pośrednie. Brak w przypadku badań jednoramiennych. 	<p>Komparator:</p> <ul style="list-style-type: none"> niezgodny z założonymi, inny niż wyżej wymieniony; dowolny w przypadku badań do porównań pośrednich; brak w przypadku badań jednoramiennych. 	Patrz podrozdział 3.1.2
Punkty końcowe	Podczas selekcji badań na podstawie abstraktów i pełnych tekstów nie stosowano żadnych ograniczeń do punktów końcowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa.	Punkty końcowe nie stanowiły kryterium wykluczenia badań na poziomie abstraktów, ani pełnych tekstów, jeśli w badaniach oceniano zarówno istotne dla oceny skuteczności i bezpieczeństwa punkty końcowe (np. farmakokinetyka) w analizie uwzględniano jedynie te istotne dla oceny skuteczności i bezpieczeństwa.	Brak uwag.
Typ badań	Badania pierwotne: badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa), badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa), badania jednoramienne (ocena skuteczności klinicznej lub praktycznej i bezpieczeństwa analizowanej interwencji).	Opracowania wtórne, opisy przypadków, opracowania pogładowe.	Brak uwag.
Inne kryteria	Publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim.	Publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski.	Brak uwag.

Należy zwrócić uwagę na fakt, że pojęcie „gruźlica wielolekooporna” jest pojęciem wieloznacznym o bardzo nieostrych granicach. W AKL wnioskodawcy wielolekooporną gruźlicę płuc zdefiniowano jako postać gruźlicy, której przyczyną jest zakażenie prątkami o zmniejszonej wrażliwości na 2 lub więcej leków pierwszego wyboru (co najmniej na izoniazyd i rymfapicynę) w takim stopniu, że badany szczep należy uznać za różniący się od szczepu dzikiego, który nigdy nie miał kontaktu z lekami przeciwprątkowymi. Natomiast w literaturze MDR-TB jest definiowana jako oporność przynajmniej na INH i RIF bez ograniczenia do leków przeciwgruźliczych stosowanych w I linii (a zatem wielolekooporność uwzględniająca postacie *pre-XDR-TB*, *XDR-TB*). W związku z tym kryteria włączenia badań do przeglądu systematycznego wnioskodawcy były niejasne. W uzupełnieniu do analiz wnioskodawca podkreślił, że w kryteriach włączenia do przeglądu systematycznego przyjął szersze kryteria selekcji dla populacji (uwzględniające wszystkie typy gruźlicy wielolekoopornej), jednocześnie włączając do analizy wszystkie aktualnie dostępne badania kliniczne oceniające bedakilinę.

3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Do analizy klinicznej wnioskodawcy włączono 1 badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie – C208 (analiza główna), które umożliwiło przeprowadzenie bezpośredniego porównania interwencji wnioskowanej (BED w skojarzeniu z wielolekową terapią przeciwgruźliczą będącą standardową terapią w kraju chorego w zależności od indywidualnej wrażliwości na leki przeciwgruźlicze) ze standardowym schematem stosowanym w leczeniu gruźlicy wielolekoopornej (wielolekowa terapia przeciwgruźlicza będąca standardową terapią w kraju chorego w zależności od indywidualnej wrażliwości na leki przeciwgruźlicze + PLC). Badanie składało się z 2 części, z których część pierwszą (publikacje *Diacon 2009*, *Diacon 2012* oraz dane z raportu EMA 2013) określono jako część

badawczą oraz część drugą (publikacje *Diacon 2014*, dane NIH 2015a oraz dane z raportu EMA 2013) jako mającą na celu udowodnienie (potwierdzenie) skuteczności leku.

W badaniu uczestniczyli dorośli chorzy z gruźlicą płuc, zdiagnozowaną na podstawie uzyskania dodatniego wyniku w rozmazie z płwociny na obecność prątków kwasoodpornych. Chorzy musieli wykazywać oporność na leczenie izoniazydem i ryfampicyną potwierdzającą wielolekooporną postać gruźlicy. Liczebność populacji w części 1. badania C208 wynosiła 47 chorych, natomiast w części 2. badania uczestniczyło 160 chorych. W badaniu lek był podawany w dawce zgodnej z zarejestrowaną dla bedakiliny – BED podawana doustnie w dawce 400 mg/dobę przez pierwsze 2 tyg., następnie w dawce 200 mg/dobę 3 razy/tydzień, między 3 a 8 tygodniem (badanie C208 część 1) lub między 2 a 24 tygodniem (badanie C208 część 2). Całkowity okres obserwacji w części 1. oraz w części 2. badania C208 wynosił kolejno 104 i 120 tygodni, w trakcie którego czas trwania fazy zaślepionej (czas przyjmowania BED) wynosił odpowiednio 8 i 24 tygodnie. W badaniu oceniano następujące punkty końcowe: czas do konwersji posiewu płwociny, odsetek chorych, u których wystąpiła konwersja posiewu płwociny, wyleczenie po 120 tyg., uzyskanie konwersji rozmazu płwociny, częstość występowania zgonów, częstość występowania działań zdarzeń niepożądanych, częstość występowania ciężkich działań niepożądanych.

Dowody skuteczności praktycznej i poszerzonej analizy bezpieczeństwa

Jako źródło dowodów skuteczności praktycznej w analizie klinicznej wnioskodawcy wskazano jedno badanie eksperymentalne, jednoramienne - badanie C209 (dane z raportu NIH 2015b i EMA 2013) oraz jedno badanie retrospektywne, obserwacyjne, jednoramienne *Guglielmetti 2014*.

W badaniu C209 oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania BED podawanej doustnie w dawce 400 mg/dobę przez pierwsze 2 tyg., następnie w dawce 200 mg/dobę 3 razy/tydzień, między 2 a 24 tygodniem. BED podawana była w skojarzeniu z wielolekową terapią przeciwgruźliczą będącą standardową terapią w kraju chorego w zależności od indywidualnej wrażliwości na leki przeciwgruźlicze (zindywidualizowany schemat). W badaniu uczestniczyli dorośli chorzy z gruźlicą płuc, zdiagnozowaną na podstawie uzyskania dodatniego wyniku w rozmazie z płwociny na obecność prątków kwasoodpornych. Chorzy musieli wykazywać oporność na leczenie izoniazydem i ryfampicyną potwierdzającą wielolekooporną postać gruźlicy. Dodatkowo do badania C209 włączano chorych z postacią XDR-TB. W badaniu C209 uczestniczyło 233 chorych, czas trwania leczenia wynosił 24 tygodnie, zaś całkowity czas obserwacji 120 tygodni. W badaniu oceniano czas do konwersji posiewu płwociny, odsetek chorych, u których wystąpiła konwersja posiewu płwociny, częstość występowania zgonów, częstość występowania zdarzeń niepożądanych, częstość występowania innych niż ciężkie zdarzeń niepożądanych.

Szczegółową charakterystykę badań RCT oraz badań włączonych do poszerzonej analizy skuteczności i bezpieczeństwa przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 15. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy (na podstawie Tab. 10. AKL wnioskodawcy, zał. 12.7 AKL wnioskodawcy oraz publikacji źródłowych).

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p>C208 cz. 1. (Diacon 2009, Diacon 2012, dane raportu EMA 2013)</p>	<p>RCT, podwójnie zaślepienie, wielośrodkowe (b/d; ośrodki na terenie Afryki Południowej). Ocena w skali Jadad: 4/5 Wyniki dla populacji ITT: zachowana w ocenie bezpieczeństwa, niezachowana w analizie skuteczności – populacja mITT Okres obserwacji: 104 tygodnie (czas trwania leczenia w fazie zaślepienia: 8 tyg.). Podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i>.</p>	<p>Interwencja badana: BED w dawce 400 mg/dobę (pierwsze 2 tygodnie), następnie BED w dawce 200 mg, 3 razy/tydzień (6 tyg.) Interwencja kontrolna: PLC w postaci 4 tabletek raz/dobę (pierwsze 2 tyg.), następnie PLC w postaci 2 tabletek 3 razy/tydzień (6 tyg.) Leczenie podstawowe: Wszyscy chorzy przez okres trwania badania otrzymywali doustnie wielolekową terapię przeciwgruźliczą dobraną przed rozpoczęciem badania w zależności od indywidualnej tolerancji chorego: • kanamycyna (750-1000 mg) lub amikacyna (750-1000 mg) tylko w fazie intensywnej leczenia; • ofloksacyna (600-800 mg) lub cyprofloksacyna (1000-1500 mg); • etionamid (500-750 mg) lub protionamid (500-1000 mg); • pirazyamid (1200-1600 mg) – tylko w fazie intensywnej leczenia; • cykloseryna (500-750 mg) lub teryzydron (500-750 mg) lub etambutol (1000-1200 mg).</p>	<p>Liczebność grup: BED: 23 PLC: 24 Kryteria włączenia: • Pacjenci w wieku 18-65 lat[#]. • Nowo zdiagnozowana płucna postać gruźlicy potwierdzona za pomocą dodatniego wyniku w rozmazie z płwociny na obecność prątków kwasoodpornych[#]. • Niestosowanie leków w terapii TB w wywiadzie lub stosowanie jedynie leków pierwszej linii w terapii TB (INH, RIF, EMB, PZA, SM)[^]. • Oporność na INH oraz RIF wykryta metodą proporcji i/lub w szybkim teście przesiewowym (FASTPlaque oraz metoda sondy genetycznej Geno Type MDRplus)[#]. • Wyrażenie zgody na poddanie się testowi na nosicielstwo HIV^{*^}. • Normalna masa ciała* - BMI między 15-28 kg/m^{2^}. • Wyrażenie gotowości chorego na przerwanie stosowania leków przeciwgruźliczych przez 7 dni wstępnego okresu eliminacji leku z organizmu[^]. • Wyrażenie gotowości chorego na hospitalizację w ramach standardowej opieki[*]. Kryteria wykluczenia: • Szczepki wyizolowane od pacjentów niewrażliwe na aminoglikozydy (inne niż streptomycyna) i fluorochinolony[#]. • Pacjenci wcześniej leczeni z powodu MDR-TB^{**}. • W wywiadzie leczenie lekami drugiej linii, takimi jak aminoglikozydy inne niż SM, fluorochinolony, protionamid, etionamid, cykloseryna[^]. • Ciężkie objawy gruźlicy poza płucnej lub objawy neurologiczne gruźlicy^{**^}. • Pozytywny wynik na obecność wirusa HIV z liczbą komórek CD4+ mniejszą niż 300 komórek/μl lub otrzymywanie leków antyretrowirusowych lub przeciwgrzybiczych lub obu w ciągu 90 dni poprzedzających badanie[#] (również pacjenci wymagający przyjmowania leków antyretrowirusowych w ciągu 24 tygodni leczenia w części 2 badania[^]). • Nadwrażliwość na leki[#]. • Istotne zaburzenia rytmu serca[#] (wymagające stosowania leków^{**^}). • Nadużywanie alkoholu i narkotyków[#] (w stopniu, którym zdaniem badacza może stanowić zagrożenie dla życia chorego[^]). • Choroby współistniejące[#]. • Choroby w szybkim tempie pogarszające stan chorego, tj. niedobory odporności, choroby układu pokarmowego, która mogłaby powodować redukcję absorpcji bedakiliny[^].</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> • Czas do konwersji posiewu płwociny po 8 tyg. <u>Drugorzędowy:</u> • Czas do konwersji posiewu płwociny po 24 tyg., • Odsetek pacjentów, u których uzyskano konwersję posiewu płwociny, • Uzyskanie konwersji rozmazu płwociny. <u>Bezpieczeństwo:</u> • profil bezpieczeństwa. <u>Punkty końcowe nie uwzględnione w AKL wnioskodawcy:</u> • Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki bedakiliny, • Testy lekowrażliwości.</p>

			<ul style="list-style-type: none"> Istotny klinicznie aktywny stan choroby[^]. Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych[#]. Ciąża lub karmienie piersią^{**}. Udział w innych badaniach klinicznych[#]. Niewrażliwość na co najmniej 3 z 5 klas leków przeciwgruźliczych stosowanych w leczeniu gruźlicy wielolekoopornej potwierdzona testami wrażliwości na leki^{^*}. Rozpoznanie w testach przesiewowych: istotnego wydłużenia odstępu QT/QTc np. QTcF> 450 ms lub ryzyko wystąpienia zaburzeń rytmu typu <i>Torsade de Pointes</i> lub jednoczesne przyjmowanie leków wydłużających odstępn QT/QTc[^]. Wymagana interwencja chirurgiczna w związku z leczeniem gruźlicy[*]. Rozpoznanie zapalenia siatkówki, zapalenia nerwu wzrokowego lub zapalenie naczyń^{^*}. 	
<p>C208 cz. 2. (Diacon 2014, dane NIH 2015a, dane raportu EMA 2013)</p>	<p>RCT, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe (b/d; ośrodki na terenie Brazylii, Indii, Łotwy, Peru, Filipin, Federacji Rosyjskiej, Afryki Południowej oraz Tajlandii; w części 1. badania brały udział ośrodki na terenie Afryki Południowej. Ocena w skali Jadad: 4/5. Wyniki dla populacji ITT: zachowana w ocenie bezpieczeństwa, niezachowana w analizie skuteczności – populacja mITT. Okres obserwacji: 120 tygodni (czas trwania leczenia w fazie zaślepienia: 24 tyg.). Podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i>.</p>	<p>Interwencja badana: BED w dawce 400 mg/dobę (pierwsze 2 tygodnie), następnie BED w dawce 200 mg, 3 razy/tydzień (22 tyg.). Interwencja kontrolna: PLC w postaci 4 tabletek raz/dobę (pierwsze 2 tyg.), następnie PLC w postaci 2 tabletek 3 razy/tydzień (22 tyg.). Leczenie podstawowe: Wszyscy chorzy przez okres trwania badania otrzymywali doustnie wielolekową terapię przeciwgruźliczą dobraną przed rozpoczęciem badania w zależności od indywidualnej tolerancji chorego. W raporcie EMA przedstawiono liczbę chorych (%) przyjmujących dany lek:</p> <ul style="list-style-type: none"> aminoglikozydy: 153 (95,6); fluorochinolony: 159 (99,4); cyprofloksacyna: 34 (21,3); lewofloksacyna: 4 (2,5); 	<p>Liczebność grup: <i>Populacja ITT:</i> BED: 79 PLC: 81 <i>Populacja mITT:</i> BED: 66 PLC: 66 Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> Pacjenci w wieku 18-65 lat[§]. Nowo zdiagnozowana płucna postać gruźlicy potwierdzona za pomocą dodatniego wyniku w rozmazie z płwociny na obecność prątków kwasoodpornych[§]. Niestosowanie leków w terapii TB w wywiadzie lub stosowanie jedynie leków pierwszej linii w terapii TB (INH, RIF, EMB, PZA, SM)[^]. Oporność na INH oraz RIF wykryta metodą proporcji i/lub w szybkim teście przesiewowym (FASTPlaque oraz metoda sondy genetycznej Geno Type MDRplus)[§]. Wyrażenie zgody na poddanie się testowi na nosicielstwo HIV^{*^}. Normalna masa ciała* - BMI między 15-28 kg/m^{2^}. Wyrażenie gotowości chorego na przerwanie stosowania leków przeciwgruźliczych przez 7 dni wstępnego okresu eliminacji leku z organizmu^{*^}. Wyrażenie gotowości chorego na hospitalizację w ramach standardowej opieki[*]. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> Pacjenci wcześniej leczeni z powodu MDR-TB^{§*}. W wywiadzie leczenie lekami drugiej linii, takimi jak: aminoglikozydy inne niż SM, fluorochinolony, protionamid, etionamid, cykloseryna[^]. Ciężkie objawy gruźlicy poza płucnej lub objawy neurologiczne gruźlicy^{§*^}. Pozytywny wynik na obecność wirusa HIV z liczbą komórek CD4+ mniejszą niż 300 komórek/μl[§] lub otrzymywanie leków antyretrowirusowych lub przeciwgrzybiczych lub obu w ciągu 90 dni poprzedzających badanie (również pacjenci wymagający przyjmowania leków antyretrowirusowych w ciągu 24 tygodni leczenia w części 2 	<p>Pierwszorzędowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> Czas do konwersji posiewu płwociny po 24 tyg. <p>Drugorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> Czas do konwersji posiewu płwociny po 72 tyg.* i 120 tyg.⁴, Odsetek pacjentów, u których uzyskano konwersję posiewu płwociny, Wyleczenie. <p>Bezpieczeństwo: profil bezpieczeństwa.</p> <p>Punkty końcowe nie uwzględnione w AKL wnioskodawcy:</p> <ul style="list-style-type: none"> Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki bedakiliny Testy lekowrażliwości

		<ul style="list-style-type: none"> ○ moksyflokscyna: 2 (1,3); ○ ofloksacyna: 119 (74,4); ● amoksylicyna+kwas klawulanowy: 1 (0,6); ● kapreomycyna: 8 (5,0); ● cykloseryna: 38 (23,8); ● etambutol: 104 (65,0); ● etionamid: 135 (84,4); ● pas-c: 12 (7,5); ● protionamid: 21 (13,1); ● pirazynamid: 149 (93,1); ● teryzidon: 29 (18,1). 	<p>badania[^]).</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Istotne zaburzenia rytmu serca wymagające stosowania leków^{§^*}. ● Nadużywanie alkoholu i narkotyków[§] (w stopniu, którym zdaniem badacza może stanowić zagrożenie dla życia chorego[^]). ● Choroby współistniejące[§]. ● Choroby w szybkim tempie pogarszające stan chorego, tj. niedobory odporności, choroby układu pokarmowego, która mogłaby powodować redukcję absorpcji bedakiliny[^]. ● Istotny kliniczny aktywny stan choroby[^]. ● Ciąża lub karmienie piersią[§]. ● Niewrażliwość na co najmniej 3 z 5 klas leków przeciwgruźliczych stosowanych w leczeniu gruźlicy wielolekoopornej potwierdzona testami wrażliwości na leki^{^*}. ● Ryzyko wystąpienia zaburzeń rytmu typu <i>Torsade de Pointes</i>[§] lub rozpoznanie w testach przesiewowych: istotnego wydłużenia odstępu QT/QTc np. QTcF> 450 ms[°] lub jednoczesne przyjmowanie leków wydłużających odstępn QT/QTc[^]. ● Wymagana interwencja chirurgiczna w związku z leczeniem gruźlicy[*]. ● Rozpoznanie zapalenia siatkówki, zapalenia nerwu wzrokowego lub zapalenie naczyń^{°*}† ● Stosowanie moksyflokscyny, gatyflokscyny i inhbitorów lub induktorów cytochromu P-450 3A4 było zabronione w czasie przyjmowania interwencji badanej oraz miesiąc po jego zakończeniu. 	
<p>C209 (dane NIH 2015b, dane raportu EMA 2013)</p>	<p>Eksperymentalne, prospektywne, jednoramiennne, otwarte, wieloośrodkowe, międzynarodowe</p> <p>Ocena w skali NOS:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Dobór próby: *** ● Porównywalność: n/d ● Punkt końcowy: ** <p>Wyniki dla populacji ITT: w odniesieniu do analizy bezpieczeństwa; w ocenie skuteczności – populacja mITT.</p> <p>Okres obserwacji: 120 tygodni (czas trwania leczenia: 24 tyg.).</p> <p>Podejście do testowanej hipotezy: n/d.</p>	<p>Interwencja badana: BED w dawce 400 mg/dobę (pierwsze 2 tygodnie), następnie BED w dawce 200 mg, 3 razy/tydzień</p> <p>Interwencja kontrolna: Nie dotyczy</p>	<p>Liczebność grup: BED: 233</p> <p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Osoby powyżej 18 roku życia. ● Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować i wyrazić wolę do stosowania w trakcie trwania badania skuteczne metody antykoncepcji lub powstrzymać się od współżycia seksualnego lub podejmować heteroseksualną aktywność. ● Potwierdzona gruźlica płuc MDR-TB lub XDR-TB określoną za pomocą dodatkiego wyniku w rozmazie z płwociny na obecność prątków kwasoodpornych. ● Osoby zakażone mogą być włączone do badania, pod warunkiem spełniania kryteriów opisanych w protokole. ● Wyrażenie pisemnej zgody na udział w badaniu. ● Wyrażenie gotowości do wypełnienia wymagań protokołu. ● Wyrażenie gotowości chorego na leczenie zgodnie z krajowym programem leczenia gruźlicy. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Pacjenci ze znaną lub podejrzaną nadwrażliwością lub poważnymi niepożądanymi reakcjami na TMC207. ● Znaczne zaburzenia rytmu serca wymagające stosowania leków. ● Gruźlica pozapłucna z komplikacjami lub ciężkie objawy gruźlicy pozapłucnej lub objawy neurologiczne gruźlicy. 	<p>Pierwszorzędowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Czas do konwersji posiewu płwociny po 24 tyg. <p>Drugorzędowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Odsetek pacjentów, u których uzyskano konwersję posiewu płwociny po 120 tyg. <p>Bezpieczeństwo: Profil bezpieczeństwa.</p>

			<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z wydłużeniem odcinka QT/QTc takim jak scharakteryzowany w protokole. • Pacjenci uczestniczący w innych badaniach klinicznych 8 tygodni przed rozpoczęciem przedmiotowego badania. • Pacjenci, którzy wcześniej byli leczeni TMC207 w ramach badania klinicznego. • Cięża lub karmienie piersią. 	
Guglielmetti 2014	<p>Obserwacyjne, retrospektywne, jednośrodkowe</p> <p>Ocena w skali NOS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dobór próby: *** • Porównywalność: n/d • Punkt końcowy: *** <p>Wyniki dla populacji ITT: tylko w odniesieniu do analizy bezpieczeństwa. Do analizy skuteczności włączono 29 pacjentów z 35 – 6 pacjentów miało pozapłucną postać gruźlicy.</p> <p>Okres obserwacji: badanie obejmowało chorych leczonych od stycznia 2011 roku do lipca 2013 roku, a dane zbierano do lutego 2014 roku (czas trwania leczenia: 24 tyg.)</p> <p>Podejście do testowanej hipotezy: n/d.</p>	<p>Interwencja badana:</p> <p>BED w dawce 400 mg/dobę (pierwsze 2 tygodnie), następnie BED w dawce 200 mg, 3 razy/tydzień (6 tyg.)</p> <p>Interwencja kontrolna:</p> <p>Nie dotyczy</p>	<p>Liczebność grup:</p> <p>BED: 35</p> <p>Kryteria włączenia:</p> <p>Wszyscy pacjenci z postacią MDR-TB (włączając w to pacjentów z XDR-TB) leczeni z użyciem BED w sanatorium <i>Bligny Hospital</i> we Francji przez przynajmniej jeden miesiąc w okresie od stycznia 2011 roku do lipca 2013 roku.</p> <p>Kryteria wykluczenia:</p> <p>Brak danych</p>	<p>Punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Czas do konwersji posiewu płwociny, • Odsetek pacjentów, u których uzyskano konwersję posiewu płwociny, • Uzyskanie konwersji rozmazu płwociny, • Odsetek pacjentów, u których uzyskano konwersję rozmazu płwociny. <p>Bezpieczeństwo:</p> <p>Działania niepożądane.</p>

Diacon 2009; * dane pochodzące z www.clinicaltrials.gov; ^ dane pochodzące raportu EMA 2013; § *Diacon* 2014.

3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

W analizie głównej wnioskodawcy, w ocenie jakości badań RCT włączonych do przeglądu systematycznego, zastosowano skalę Jadad oraz omówiono inne elementy metodyki nieujęte w zastosowanej skali. Badania jednoramienne zostały ocenione z wykorzystaniem skali NOS i NICE. Dodatkowo ocenę jakości danych dla ocenianych interwencji przeprowadzono zgodnie z systemem GRADE.

Do analizy głównej włączono jedno badanie randomizowane – C208, które składało się z dwóch części. Zarówno część pierwsza, jak i część druga zostały ocenione na 4 punkty w skali Jadad. W obu częściach badania podano opis metody randomizacji, nie podano natomiast opisu metody zaślepienia. Testowana hipoteza badawcza to hipoteza *superiority*. Ponadto w obu częściach podano informacje dotyczące utraty pacjentów z badania. Analizę *ITT* zachowano tylko w odniesieniu do bezpieczeństwa. W obu częściach badania C208 przeprowadzono zmodyfikowaną analizę *ITT (mITT)* w odniesieniu do skuteczności. Do analizy *mITT* zostali włączeni wszyscy pacjenci z populacji *ITT* (zrandomizowani, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku), z wyjątkiem chorych, których wyniki MGIT nie pozwalały na ocenę pierwszorzędnymi punktów końcowych oraz z wyjątkiem chorych z gruźlicą lekowrażliwą lub postacią XDR-TB, których nie można było zakwalifikować do grupy MDR-TB na podstawie testów wrażliwości na leki. Zarówno w części pierwszej badania jak i drugiej pierwszorzędowy punkt końcowy został zdefiniowany jako czas do uzyskania konwersji posiewu płwociny, w obu częściach oceniano profil bezpieczeństwa stosowania bedakiliny. W obu częściach badania raportowano utratę pacjentów z badania. W części 1. podczas pierwszych 8 tygodni ogółem utracono 6 chorych (12,8%), w tym utracono zarówno 3 (6,4%) chorych w grupie badanej, jak i w grupie kontrolnej; podczas 104 tygodni utracono ogółem 23 (12,8%) chorych: 10 (21,3%) chorych w grupie badanej oraz 13 (27,7%) w grupie kontrolnej. Należy przy tym zaznaczyć, że w grupie badanej 1 utrata z badania związana była ze zgonem pacjenta, zaś w grupie kontrolnej nie było żadnego zgonu. W cz. 2. podczas 120 tygodni obserwacji ogółem utracono 60 (37,5%) chorych, z czego 29 (36,7%) chorych w grupie badanej i 31 (38,3%) chorych w grupie kontrolnej. Liczba utraconych pacjentów z badania, jak i przyczyny utraty pacjentów, były do siebie zbliżone.

W 1. części badania C208 nie udało się osiągnąć zakładanej liczebności populacji, choć liczba włączonych do badania osób była bardzo zbliżona do zakładanej wielkości (zakładano włączenie 50 osób, zaś włączono 47 osób). W 2. części badania włączono większą liczbę osób niż zakładano (włączono 160 osób, zaś zakładano włączenie 150), mimo to ostateczna liczba osób, których wyniki zostały poddane zmodyfikowanej analizie skuteczności (*mITT*) była mniejsza niż zakładana (w analizie *mITT* uwzględniono wyniki 132 osób).

Pomiędzy obiema częściami badania można zaobserwować różnice pomiędzy pacjentami włączonymi do analizy. Przede wszystkim do pierwszej części badania włączono więcej czarnoskórych mężczyzn niż do drugiej części badania; w drugiej części badania uwzględniono wyniki pacjentów z postacią *pre-XDR-TB* oraz XDR-TB; w drugiej części badania w grupie kontrolnej znalazł się większy odsetek pacjentów z pozytywnym wynikiem testu w kierunku nosicielstwa wirusa HIV niż części pierwszej badania. Trudno odnieść się do pozostałych różnic klinicznych i demograficznych ze względu na inny sposób scharakteryzowania populacji.

Poszerzona analiza skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa

Do poszerzonej analizy skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa w analizie klinicznej wnioskodawcy włączono jedno badanie eksperymentalne, prospektywne, jednoramienne, otwarte – C209, które zostało ocenione w AKL wnioskodawcy w skali NOS i otrzymało 3 gwiazdki w odniesieniu do doboru próby oraz 2 gwiazdki w odniesieniu do punktów końcowych. Dodatkowo w AKL wnioskodawcy badanie zostało ocenione w skali NICE i otrzymało 6/8 punktów. Z badania utracono 30 (12,9%) chorych, z czego zgon wystąpił u 5 (2,1%) z nich. Analiza skuteczności została przeprowadzona dla populacji *mITT*, zaś ocena bezpieczeństwa dla populacji *ITT*.

Do poszerzonej analizy skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa w AKL wnioskodawcy włączono również jedno badanie retrospektywne, jednoramienne – *Guglielmetti 2014*, które zostało ocenione w AKL wnioskodawcy w skali NOS i otrzymało zarówno 3 gwiazdki w odniesieniu do doboru próby, jak i w odniesieniu do punktów końcowych. Z badania nie utracono żadnego chorego (badanie retrospektywne). Populację *ITT* uwzględniono jedynie w analizie bezpieczeństwa. W analizie skuteczności uwzględniono jedynie 29 pacjentów z spośród 35 – 6 pacjentów miało pozapłucną postać gruźlicy.

Ograniczenia odnoszące się do badań włączonych do analizy głównej wymienione przez wnioskodawcę:

- Jakość wyników części 1. badania C208 odnoszących się do konwersji posiewu płwociny i wyleczenia została oceniona jako średnia ze względu na przeprowadzoną przez badaczy analizę *mITT*. Niską ocenę uzyskał punkt końcowy: uzyskanie konwersji rozmazu płwociny, ponieważ sposób prezentacji wyniku w publikacji uniemożliwiał wykonanie analizy statystycznej (brak spójnych danych dotyczących liczebności grup).

- Część danych (badanie C209 i pojedyncze wyniki badania C208) wykorzystanych w analizie pochodziła z rejestru badań klinicznych NIH bądź raportu EMA i nie została dotychczas opublikowana, co wpływa na wiarygodność danych.
- Najbardziej istotne są wyniki dla okresu leczenia BED/PLC w skojarzeniu ze standardowym schematem leków (8 tyg. i 24. tyg. dla części 2 badania C208). Wyniki dla dłuższych okresów obserwacji dotyczą także przyjmowania przez chorych jedynie schematu podstawowego i nie jest wiadome, w jakim stopniu odzwierciedlają one skuteczności BED/PLC.
- W danych NIH nie podano w jasny sposób okresu obserwacji dla oceny bezpieczeństwa.
- Analiza skuteczności w badaniu C208 została wykonana dla zmodyfikowanej populacji *ITT (m/ITT)*, czyli dla chorych, którzy zostali zrandomizowani, otrzymali co najmniej jedną dawkę BED/PLC, nie mieli postaci XDR-TB lub brak wielolekoopornej gruźlicy w momencie rozpoczęcia badania oraz u których możliwe było przeprowadzenie pomiarów; w ten sposób wykluczono z analizy skuteczności część chorych, co mogło mieć wpływ na ostateczne wyniki.
- W cz. 1. badania C208 tylko 1 chory (z grupy PLC) był rasy białej, pozostali byli rasy czarnej lub innej, co wpływa na reprezentatywność populacji z badania.
- W cz. 2. badania C208, odsetek chorych z pozytywnym wynikiem na obecność wirusa HIV był znacząco wyższy w grupie PLC.

Ograniczenia odnoszące się do badań włączonych do analizy głównej wg analityka AOTMiT:

- Wyniki dla 104 tyg. czasu trwania 1 cz. badania C208 badania zostały przytoczone zarówno na podstawie danych zawartych w publikacji *Diacon 2012* (dane dla 96 tyg. obserwacji), jak i danych z raportu NIH. Istnieją pewne rozbieżności pomiędzy liczbą raportowanych zdarzeń niepożądanych w odniesieniu do innych niż ciężkie zdarzeń niepożądanych, w szczególności: głuchoty obustronnej, krwioplucia, nudności, trądziku i bólu kończyn (podjęte kroki opisano w pkt. 3.3.1.5. niniejszej AWA).

Ocena wiarygodności zewnętrznej wg analityka AOTMiT:

W badaniach włączonych do AKL wnioskodawcy dawkowanie leków odbywało się zgodnie z ChPL, a postępowanie diagnostyczno-lecznicze nie odbiegało od obecnej praktyki klinicznej. Niemniej jednak należy mieć na uwadze, iż badania włączone do AKL wnioskodawcy nie były prowadzone w populacji polskiej. W cz. 1. badania C208 tylko 1 chory (z grupy PLC) był rasy białej, pozostali byli rasy czarnej lub innej, co wpływa na reprezentatywność populacji z badania. W 2. cz. badania uczestniczyli chorzy z ośrodków w Łotwie i Federacji Rosyjskiej, ale także z ośrodków w Brazylii, Indiach, Peru, Filipin, Afryki południowej oraz Tajlandii. Rasa czarna w ocenie badacza w 2. cz. badania C208 stanowiła blisko 40% badanej populacji

3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

W ramach analizy klinicznej przedstawionej przez wnioskodawcę przeprowadzono jakościową syntezę wyników, którą przedstawiono w czytelny i kompletny sposób, w formie tabelarycznej i opisowej. Nie było możliwe przeprowadzenie metaanalizy wyników ze względu na rozbieżności czasu trwania leczenia interwencją badaną (odpowiednio 8 tyg. i 24 tyg.) W AKL wnioskodawcy zamieszczono podrozdział „Ocena homogeniczności”, w którym wskazano jedynie, że nie przeprowadzono metaanalizy wyników części 1. i 2. badania C208 z uwagi na rozbieżności i czasu trwania leczenia interwencją badaną.

Podczas weryfikacji w Agencji nie stwierdzono błędów w ekstrakcji danych. Poprawność obliczeń sprawdzono z wykorzystaniem programu RevMan5.3 (OR i RD dla wyników dychotomicznych) oraz kalkulatora *Center for Evidence Based Medicine* (CEBM) w Oxfordzie (NNT/NNH). Dodatkowo analitycy AOTMiT dokonali oszacowania parametru RR dla wyników dychotomicznych. Analitycy AOTMiT uzyskali inny wynik niż przedstawiony w AKL wnioskodawcy dla parametru OR dla punktu końcowego ocenianego w 120 tyg. w cz. 2. badania C208: inne niż ciężkie zdarzenia niepożądane – zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia. Inne oszacowanie parametru nie wpływa jednak na wnioskowanie statystyczne. Ze względu na rozbieżności pomiędzy liczebnością zdarzeń niepożądanych raportowanych dla 104 tyg. trwania 1. cz. badania C208 uzyskano inne oszacowania parametrów dla następujących, innych niż ciężkie zdarzeń niepożądanych: głuchota obustronna, krwioplucie, nudności, trądzik, ból kończyn. Rozbieżności te wpływały na istotność statystyczną wyników. W niniejszej AWA wyniki ostatecznie traktowano jako istotne statystycznie, jeśli przynajmniej jeden z oszacowanych parametrów (OR, RD, RR) wykazywał istotność statystyczną. Przy takim założeniu ww. rozbieżności nie wpływały na wnioskowanie o istotności statystycznej.

Wśród głównych ograniczeń AKL wnioskodawca wskazuje na ograniczenia związane z jakością badań włączonych do analizy (patrz podrozdział 3.3.1.4.).

3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

Zestawienie wszystkich ocenianych punktów końcowych znajduje się w poniższych tabelach. Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

Analiza skuteczność klinicznej

Tabela 16. Wyniki analizy skuteczności (na podstawie Tab. 13 -16. AKL wnioskodawcy i publikacji źródłowych).

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	RR (95% CI), p-value	NNT (95% CI)	
		BED	PLC					
Uzyskanie konwersji posiewu płwociny – chorzy, którzy przerwali leczenie zakwalif kowani jako nieuzyskujący ujemnego wyniku posiewu	8 tyg.	C208, część 1. (Diacon 2009)	10/21 (47,6)	2/23 (8,7)	9.55 [1.77, 51.44], p=0.0087	0.39 [0.15, 0.63], p=0.0017	5.48 [1.35, 22.17], p=0.0171	2,6 (1,7; 8,0)
	24 tyg.	C208, część 1 (Diacon 2012)	17/21 (81)	15/23 (65,2)	2.27 [0.57, 9.07], p=0.2474	0.16 [-0.10, 0.41], p=0.2303	1.24 [0.86, 1.79], p=0.2438	-
	24 tyg.	C208, część 2. (Diacon 2014)	52/66 (78,8)	38/66 (57,6)	2.74 [1.27, 5.89], p=0.0100	0.21 [0.06, 0.37], p=0.0072	1.37 [1.07, 1.74], p=0.0111	4,7 (2,8; 18,8)
	72 tyg.	C208, część 2 (dane NIH 2015a)	47/66 (71,2)	37/66 (56,1)	1.94 [0.94, 3.99], p=0.0720	0.15 [-0.01, 0.31], p=0.0669	1.27 [0.98, 1.65], p=0.0746	-
	104 tyg.	C208, część 1 (Diacon 2012)	11/21 (52,4)	11/23 (47,8)	1.20 [0.37, 3.92], p=0.7629	0.05 [-0.25, 0.34], p=0.7625	1.10 [0.61, 1.98], p=0.7626	-
	120 tyg.	C208, część 2. (Diacon 2014)	41/66 (62,1)	29/66 (43,9)	2.09 [1.04, 4.19], p=0.0375	0.18 [0.01, 0.35], p=0.0333	1.41 [1.02, 1.97], p=0.0405	5,5 (3; 84,6)
Uzyskanie konwersji posiewu płwociny – chorzy, którzy przerwali leczenie zakwalifikowani wg wyniku jaki uzyskali podczas ostatniej wizyty kontrolnej	24 tyg.	C208, część 1 (Diacon 2012)	19/21 (90,5)	16/23 (69,6)	4.16 [0.75, 22.90], p=0.1018	0.21 [-0.02, 0.44], p=0.0699	1.30 [0.96, 1.76], p=0.0900	-
	104 tyg.	C208, część 1 (Diacon 2012)	17/21 (81,0)	13/23 (56,5)	3.27 [0.83, 12.81], p=0.0892	0.24 [-0.02, 0.51], p=0.0688	1.43 [0.95, 2.17], p=0.0891	-
Uzyskanie konwersji posiewu płwociny (chorzy ze szczepem bakterii opornym jedynie na izoniazyd i ryfampicyne) – chorzy, którzy przerwali leczenie zakwalif kowani jako nieuzyskujący ujemnego wyniku posiewu	120 tyg.	C208, część 2. (Diacon 2014)	27/39 (69,2)	20/46 (43,5)	2.92 [1.19, 7.16], p=0.0188	0.26 [0.05, 0.46], p=0.0132	1.59 [1.08, 2.35], p=0.0195	3,9 (2,3; 21,9)
Uzyskanie konwersji posiewu płwociny (chorzy z typem gruźlicy pre-XDR) – chorzy, którzy przerwali leczenie zakwalif kowani jako nieuzyskujący ujemnego wyniku posiewu	120 tyg.	C208, część 2. (Diacon 2014)	9/15 (60)	5/12 (41,7)	2.10 [0.45, 9.84], p=0.3463	0.18 [-0.19, 0.56], p=0.3356	1.44 [0.66, 3.16], p=0.3636	-
Uzyskanie konwersji posiewu	120 tyg.	C208, część 2.	13/18 (72,2)	14/26(53,8)	2.23 [0.61, 8.08], p=0.2226	0.18 [-0.10, 0.47], p=0.2016	1.34 [0.85, 2.12], p=0.2078	-

plwociny (chorzy ze szczepem bakterii wrażliwym na pirazynamid) – chorzy, którzy przegrali leczenie zakwalifikowani jako nieuzyskujący ujemnego wyniku posiewu		(Diacon 2014)						
Uzyskanie konwersji posiewu plwociny (chorzy ze szczepem bakterii opornym na pirazynamid) – chorzy, którzy przegrali leczenie zakwalifikowani jako nieuzyskujący ujemnego wyniku posiewu	120 tyg.	C208, część 2. (Diacon 2014)	23/38 (60,5)	11/33 (33,3)	3.07 [1.16, 8.11], p=0.0240	0.27 [0.05, 0.50], p=0.0172	1.82 [1.05, 3.14], p=0.0324	3,7 (2,1; 25,4)
Uzyskanie konwersji rozmazu plwociny	4 tydz.	C208, część 1. (Diacon 2009)	b/d (77)	b/d (57)	-	-	-	-
	8 tydz.		b/d (84)	b/d (68)	-	-	-	-
Częstość wyleczenia	120 tyg.	C208, część 2. (Diacon 2014)	38/66 (57,6)	21/66 (31,8)	2.91 [1.43, 5.93], p=0.0033	0.26 [0.09, 0.42], p=0.0021	1.81 [1.20, 2.72], 0.0045	3,9 (2,5; 11,4)

Uzyskanie konwersji posiewu plwociny było oceniane w obu częściach badania C208.

Wykazano różnice istotne statystycznie na korzyść BED w porównaniu z PLC dla uzyskania konwersji posiewu plwociny w populacji chorych, którzy przegrali leczenie i zakwalifikowano ich jako nieuzyskujących ujemnego wyniku posiewu w 8 (C208 cz.1), 24. i 120. tyg. leczenia (C208 cz.2). Nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy badanymi grupami w 24., 104. tyg. (C208 cz.1) i 72. tyg. (C209 cz.2).

W przypadku populacji chorych, którym przegralo leczenie i kwalifikowano według wyniku jaki uzyskali podczas ostatniej wizyty kontrolnej, nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy badanymi grupami w odniesieniu do uzyskania konwersji posiewu plwociny (w 24. i 104. tyg. – C208 cz.1).

W części 1. badania C208 dokonano analizy uzyskiwania konwersji posiewu plwociny w 120 tyg. obserwacji z podziałem na subpopulacje (chorzy, którzy przegrali leczenie, zakwalifikowani jako nieuzyskujący ujemnego wyniku posiewu). Wykazano różnice istotne statystycznie na korzyść BED względem PLC w subpopulacji chorych ze szczepem bakterii opornym jedynie na izoniazyd i ryfampicynę oraz subpopulacji chorych ze szczepem bakterii opornym na pirazynamid. Nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy badanymi grupami w subpopulacji chorych ze szczepem bakterii wrażliwym na pirazynamid oraz subpopulacji chorych z typem gruźlicy *pre-XDR*.

Wykazano istotną statystycznie różnicę dotyczącą częstości wyleczenia w 120 tyg. obserwacji (C208 cz. 2) na korzyść BED w porównaniu z PLC.

W odniesieniu do następujących punktów końcowych ocenianych w populacji osób cierpiących na gruźlicę wielolekooporną nie było możliwości porównania interwencji ze względu na sposób przedstawienia danych w publikacjach źródłowych: uzyskanie konwersji rozmazu plwociny – w publikacji wskazano, iż w trakcie 8-tygodniowego czasu trwania leczenia mediana logarytmu dziesiętnego jednostek tworzących kolonie uległa szybszej redukcji w grupie BED w porównaniu z PLC we wszystkich punktach pomiaru.

Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności (na podstawie Tab. 12 AKL wnioskodawcy i publikacji źródłowych).

Punkt końcowy	Badanie	mediana (SD) [dni]; n		HR (95% CI) [dni], p-value	
		BED	PLC		
Czas do konwersji posiewu płwociny – chorzy, którzy przegrali leczenie zakwalifikowani jako nieuzyskujący ujemnego wyniku posiewu	8 tyg.	C208, cz. 1. (Diacon 2009)	51 (30; nie osiągnięto); n=21	Nie osiągnięto; n=23	11,8 (2,3; 61,3), p=0,003
	24 tyg.	C208, cz. 1. (Diacon 2012)	78 (b/d); n=21	129 (b/d); n=23	2,253 (1,08; 4,71), p=0,031
	24 tyg.	C208, cz. 2. (Diacon 2014)	83 (56; 97), n=66	125 (98; 168), n=66	2,44 (1,57; 3,8), p<0,001
	72 tyg.	C208, cz. 2. (NIH 2015a)	86 (70; 99), n=66	168 (112; 345), n=66	1,65 (1,05; 2,59), p=0,029
Czas do konwersji posiewu płwociny – chorzy, którzy przegrali leczenie zakwalifikowanie wg wyn ku jaki uzyskali podczas ostatniej wizyty kontrolnej (24 tyg.)	C208, część 1. (Diacon 2012)	70*** (49;100)**, n=21	126** (98;134)**, n=23	3,135 (1,51; 6,53), p=0,002	
	C208, część 2. (Diacon 2014)	b/d, n=66	b/d, n=66	1,98 (b/d), p=0,002	

** 95% CI pochodzą z danych NIH, nie podano ich w publikacjach Diakon 2012 i Diakon 2014; *** w publikacji Diakon 2012 podano, że mediana w grupie BED wynosiła 68 dni.

Wyniki porównania czasu do konwersji posiewu płwociny wskazują na istotną statystycznie przewagę BED w porównaniu z PLC zarówno w pierwszej (w 8 tyg., 24 tyg.), jak i w drugiej części badania C208 (w 24. i 72 tyg.), niezależnie od tego czy chorzy, którzy przegrali badanie byli kwalifikowani jako nieuzyskujący ujemnego wyniku czy też według wyniku jaki uzyskali podczas ostatniej wizyty kontrolnej.

Analiza skuteczności praktycznej:

Tabela 18. Wyniki poszerzonej analizy skuteczności praktycznej (na podstawie Tab. 18-25 AKL wnioskodawcy i publikacji źródłowych).

Punkt końcowy	Badanie	BED	
		Mediana (rozstęp kwartyłowy) [dni]	N
Czas do konwersji posiewu płwociny (24 tyg.)	<i>Guglielmetti 2014</i>	85 (42;101)	29
Czas do konwersji rozmazu płwociny (24 tyg.)	<i>Guglielmetti 2014</i>	92 (28; 191)	29
Czas do konwersji posiewu płwociny – chorzy, którzy przegrali leczenie zakwalifikowani jako nieuzyskujący ujemnego wyniku posiewu (24 tyg.)	C209 – dane NIH	57 (56; 83)*	205
Punkt końcowy	Badanie	BED	
		HR (95% CI), p-value	N
Czas do konwersji posiewu płwociny – analiza jednoczynnikowa Cox'a	Terapia zawierająca fluorochinolony	2,59 (1,07; 6,22), p<0,05	29
	Współistniejące zakażenie WZW C	0,24 (0,10; 0,56), p<0,05	29
	Obecność jam w pęcherzykach płucnych	0,08 (0,02; 0,36), p<0,05	29
	Terapia zawierająca imipenem lub amoksylicynę z kwasem klawulonowym	0,39 (0,15; 1,00), p<0,05	29
	Zakażenie obustronne płuc	0,27 (0,09; 0,80), p<0,05	29
	Terapia zawierająca pirazyamid	0,47 (0,20; 1,12), b/d	29
	Terapia zawierająca etambutol	0,77 (0,35; 1,70), b/d	29
	Terapia zawierająca dożylny lek II linii	0,68 (0,28; 1,65), b/d	29
	Terapia zawierająca etionamid	1,29 (0,54; 3,08), b/d	29
	Terapia zawierająca cykloerynę	0,87 (0,40; 1,91), b/d	29
Terapia zawierająca PSA	1,21 (0,45; 3,22), b/d	29	

	Wiek \geq 40 lat		1,21 (0,56; 2,61), b/d	29
	Wskaźnik BMI $<$ 18,5 kg/m ²		1,01 (0,45; 2,25), b/d	29
	Leczenie chirurgiczne		0,71 (0,30; 1,69), b/d	29
Czas do konwersji posiewu płwociny – analiza wieloczynnikowa Cox'a	Terapia zawierająca florochinolony przez co najmniej 30 dni	Guglielmetti 2014	3,28 (1,30; 8,27), p=0,01	29
	Współistniejące zakażenie WZW C		0,21 (0,08; 0,54), p=0,001	29
	Obecność jam w pęcherzykach płucnych		0,04 (0,01; 0,20), p<0,001	29
	Terapia zawierająca imipenem lub amoksycylinę z kwasem klawulonowym		0,32 (0,09; 1,08), p=0,06	29
	Zakażenie obustronne płuc		0,59 (0,14; 2,51), p>0,05	29
	Terapia zawierająca pirazyamid		0,87 (0,39; 1,94), p>0,05	29
Punkt końcowy	Badanie	BED		
		n (%)	N	
Uzyskanie konwersji posiewu płwociny (12 tyg.)	Guglielmetti 2014	21 (72,4)	29	
Uzyskanie konwersji posiewu płwociny (24 tyg.)	Guglielmetti 2014	28 (96,6)	29	
Uzyskanie konwersji posiewu płwociny - chorzy, którzy przerwali leczenie zakwalifikowani jako nieuzyskujący ujemnego wyniku posiewu (24 tyg.)	C209 – dane NIH	163 (79,5)	205	
Uzyskanie konwersji rozmazu płwociny (12 tyg.)	Guglielmetti 2014	14 (48,3)	29	
Uzyskanie konwersji rozmazu płwociny (24 tyg.)	Guglielmetti 2014	20 (69,0)	29	

* (95% CI).

W badaniu *Guglielmetti 2014* mediana czasu do konwersji posiewu płwociny wyniosła 85 dni (w 24 tyg.) zaś w badaniu C209 (w 24. tyg.) 57 dni w populacji, w której chorzy przerwali leczenie i zostali zakwalifikowani jako nieuzyskujący ujemnego wyniku. Uzyskanie konwersji posiewu płwociny w badaniu *Guglielmetti 2014* uzyskano u 72,4% chorych w 12 tyg. leczenia i u 96,6% chorych w 24 tyg. leczenia. W 24 tyg. leczenia konwersji posiewu płwociny nie uzyskał 1 chory, u którego stwierdzono oporność na ofloksacynamid i moksyflokscynę oraz wrażliwość na wszystkie dożylnie leki przeciwgruźlicze II linii. Chory ten uzyskał konwersję posiewu płwociny po 235 dniach leczenia bedakiliną (ponad 33 tyg.) Konwersję posiewu płwociny w 24 tyg. w badaniu C209 uzyskano 79,5% chorych w populacji chorych, którzy przerwali leczenie i zostali zakwalifikowani jako nieuzyskujący ujemnego wyniku posiewu.

W badaniu *Guglielmetti 2014* podano ponadto informacje, iż istotny wpływ na skrócenie czasu do konwersji posiewu płwociny miało stosowanie fluorochinolonów (ofloksacyna lub moksyflokscyna) w ramach terapii podstawowej (p=0,02) w czasie 3-miesięcznego okresu obserwacji, natomiast istotnie statystyczny wpływ na wydłużenie czasu miało współistniejące zakażenie wirusowym zapaleniem wątroby typu C, obecność jam w pęcherzykach płucnych oraz stosowanie terapii zawierającej imipenem lub amoksycylinę z kwasem klawulanowym oraz obustronne zakażenie płuc. Nie wykazano wpływu stosowania pirazynamidu, etambutolu, dożylnych leków II linii, etionamidu, cykloseryny, PSA, leczenia chirurgicznego na wydłużenie/skrócenie czasu do uzyskania konwersji posiewu płwociny. Nie wykazano również wpływu wieku \geq 40 lat lub wskaźnika BMI $<$ 18,5 kg/m² na wydłużenie/skrócenie czasu do uzyskania konwersji posiewu płwociny.

Gdy w analizie jednoczynnikowej wartość p wyniosła $<$ 0,2 przeprowadzono również analizę wieloczynnikową COX'a, na podstawie której potwierdzono istotny wpływ stosowania fluorochinolonów na skrócenie czasu do konwersji posiewu płwociny oraz istotny wpływ obecności jam w pęcherzykach płucnych, a także współistniejące zakażenie WZW C na wydłużenie czasu do konwersji posiewu płwociny.

W badaniu *Guglielmetti 2014* oceniano również czas do konwersji rozmazu płwociny (w 24 tyg.) – mediana wyniosła 92 dni. Konwersję rozmazu płwociny uzyskano u 48,3% chorych w 12 tyg. badania i 69,0% chorych w 24 tyg.

3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Zestawienie wszystkich ocenianych punktów końcowych znajduje się w poniższych tabelach. Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

Tabela 19. Wyniki analizy bezpieczeństwa (na podstawie Tab. 26-29 AKL wnioskodawcy i publikacji źródłowych).

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	RR (95% CI), p-value	NNH (95% CI)	
		BED	PLC					
Zgony								
Zgony – wśród chorych, którzy nie przegrali udziału w badaniu	96 tyg. [^]	C208 cz.1. <i>Diacon 2012</i>	1/23* (4,3)	0/24 (0,0)	7.72 [0.15, 389.28], p=0.3070	0.04 [-0.07, 0.15], p=0.4439	3.13 [0.13, 73.01], p=0.4785	-
	120 tyg.	C208 cz. 2. <i>Diacon 2014</i>	6/79 (7,6)	1/81 (1,2)	6.58 [0.77, 55.92], p=0.0846	0.06 [0.00, 0.13], p=0.0485	6.15 [0.76, 49.95], p=0.0891	16 (b/d), p=0,1141
Zgony – wszyscy chorzy, w tym utraceni z badania	104 tyg.	C208 cz.1. dane z raportu EMA	2/23 (8,7)	2/24 (8,3)	1.05 [0.13, 8.13], p=0.9645	0.00 [-0.16, 0.16], p=0.9645	1.04 [0.16, 6.80], p=0.9645	-
	120 tyg.	C208 cz. 2. <i>Diacon 2014</i>	10/79 (12,7)	2/81 (2,5)	5.72 [1.21, 27.03], p=0.0276	0.10 [0.02, 0.18], p=0.0134	5.13 [1.16, 22.66], p=0.0311	10 (5;53), p=0,03185
Zdarzenia niepożądane								
Zdarzenia niepożądane (ZN) ogółem	8 tyg.	C208 cz.1. dane z raportu EMA	21/23 (91,3)	23/24 (95,8)	0.46 [0.04, 5.41], p=0.5342	-0.05 [-0.19, 0.09], p=0.5266	0.95 [0.82, 1.11], p=0.5303	-
	24 tyg.	C208 cz.2. dane z raportu EMA	77/79 (97,5)	77/81 (95,1)	2.00 [0.36, 11.24], p=0.4314	0.02 [-0.03, 0.08], p=0.4203	1.03 [0.96, 1.09], p=0.4222	-
	120 tyg.	C208 cz. 2. <i>Diacon 2014</i>	78/79 (98,7 ^s)	79/81 (97,5 ^s)	1.97 [0.18, 22.22], p=0.5817	0.01 [-0.03, 0.05], p=0.5729	1.01 [0.97, 1.06], p=0.5736	-
ZN co najmniej 3. stopnia nasilenia	8 tyg.	C208 cz.1. dane z raportu EMA	6/23 (26,1)	5/24 (20,8)	1.34 [0.35, 5.20], p=0.6712	0.05 [-0.19, 0.29], p=0.6706	1.25 [0.44, 3.54], p=0.6717	-
	24 tyg.	C208 cz.2. dane z raportu EMA	22/79 (27,8)	19/81 (23,5)	1.26 [0.62, 2.57], p=0.5251	0.04 [-0.09, 0.18], p=0.5245	1.19 [0.70, 2.02], p=0.5256	-
	120 tyg.	C208 cz. 2. <i>Diacon 2014</i>	34/79 (43,0)	29/81 (35,8 ^s)	1.35 [0.72, 2.56], p=0.3495	0.07 [-0.08, 0.22], p=0.3479	1.20 [0.82, 1.77], p=0.3506	-
ZN prowadzące do całkowitego przerwania terapii BED/PLC	24 tyg.	C208 cz.2. dane z raportu EMA	4/79 (5,1)	5/81 (6,2)	0.81 [0.21, 3.14], p=0.3495	-0.01 [-0.08, 0.06], p=0.3479	0.82 [0.23, 2.94], p=0.7612	-
	120 tyg.	C208 cz. 2. <i>Diacon 2014</i>	4/79 (5,1)	5/81 (6,2)	0.81 [0.21, 3.14], p=0.3495	-0.01 [-0.08, 0.06], p=0.3479	0.82 [0.23, 2.94], p=0.7612	-
ZN prowadzące do przejściowego przerwania terapii BED/PLC	24 tyg.	C208 cz.2. dane z raportu EMA	2/79 (2,5)	3/81 (3,7)	0.68 [0.11, 4.15], p=0.6719	-0.01 [-0.07, 0.04], p=0.6692	0.68 [0.12, 3.98], p=0.6722	-
ZN prawdopodobnie związane ze stosowaniem BED/PLC	8 tyg.	C208 cz.1. dane z raportu EMA	14/23 (60,9)	12/24 (50)	1.56 [0.49, 4.95], p=0.4547	0.11 [-0.17, 0.39], p=0.4507	1.22 [0.73, 2.04], p=0.4559	-
	24 tyg.	C208 cz.2. dane z raportu EMA	55/79 (69,6)	56/81 (69,1)	1.02 [0.52, 2.00], p=0.9470	0.00 [-0.14, 0.15], p=0.9470	1.01 [0.82, 1.24], p=0.9470	-
	120 tyg.	C208 cz. 2. <i>Diacon 2014</i>	55/79 (69,6 ^s)	56/81 (69,1 ^s)	1.02 [0.52, 2.00], p=0.9470	0.00 [-0.14, 0.15], p=0.9470	1.01 [0.82, 1.24], p=0.9470	-
Zakażenie i zarażenia pasożytnicze ogółem	24 tyg.	C208 cz.2. dane z raportu EMA	25/79 (31,6)	28/81 (34,6)	0.88 [0.45, 1.69], p=0.6946	-0.03 [-0.17, 0.12], p=0.6944	0.92 [0.59, 1.42], p=0.6949	-
Zaburzenia krwi i	24 tyg.	C208 cz.2. dane z raportu EMA	8/79 (10,1)	4/81 (4,9)	2.17 [0.63, 7.52], p=0.6946	0.05 [-0.03, 0.13], p=0.6944	2.05 [0.64, 6.54], p=0.2248	-

układu chłonnego ogółem									
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania									
Ogółem	24 tyg.	C208 cz.2. dane z raportu EMA	30/79 (38,0)	31/81 (38,3)	0.99 [0.52, 1.87], p=0.9692	-0.00 [-0.15, 0.15], p=0.9692	0.99 [0.67, 1.47], p=0.9692	-	
Hiperurykemia	24 tyg.		19/79 (24,1)	26/81(32,1)	0.67 [0.33, 1.34], p=0.2589	-0.08 [-0.22, 0.06], p=0.2552	0.75 [0.45, 1.24], p=0.2615	-	
Spadek łaknienia	24 tyg.		8/79 (10,1)	3/81 (3,7)	2.93 [0.75, 11.47], p=0.1228	0.06 [-0.01, 0.14], p=0.1075	2.73 [0.75, 9.93], p=0.1265	-	
Zaburzenia psychiczne									
Ogółem	24 tyg.	C208 cz.2. dane z raportu EMA	15/79 (19,0)	11/81 (13,6)	1.49 [0.64, 3.48], p=0.3559	0.05 [-0.06, 0.17], p=0.3535	1.40 [0.68, 2.85], p=0.3573	-	
Bezszenność	24 tyg.		11/79 (13,9)	9/81 (11,1)	1.29 [0.50, 3.32], p=0.5913	0.03 [-0.07, 0.13], p=0.5908	1.25 [0.55, 2.86], p=0.5917	-	
Zaburzenia układu nerwowego									
Ogółem	24 tyg.	C208 cz.2. dane z raportu EMA	32/79 (40,5)	21/81 (25,9)	1.95 [1.00, 3.80], p=0.0515	0.15 [0.00, 0.29], p=0.0477	1.56 [0.99, 2.46], p=0.0545	7 (b/d), p=0,0733	
Ból głowy	24 tyg.		22/79 (27,8)	10/81 (12,3)	2.74 [1.20, 6.25], p=0.0166	0.16 [0.03, 0.28], p=0.0128	2.26 [1.14, 4.45], p=0.0191	7 (3;32), p=0,0242	
Zawroty głowy	24 tyg.		10/79 (12,7)	10/81 (12,3)	1.03 [0.40, 2.63], p=0.9523	0.00 [-0.10, 0.11], p=0.9523	1.03 [0.45, 2.33], p=0.9523	-	
Zaburzenia w obrębie oka									
Ogółem	24 tyg.	C208 cz.2. dane z raportu EMA	10/79 (12,7)	14/81 (17,3)	0.69 [0.29, 1.67], p=0.4143	-0.05 [-0.16, 0.06], p=0.4109	0.73 [0.35, 1.55], p=0.4157	-	
Zaburzenia w obrębie ucha i błędnika									
Ogółem	24 tyg.	C208 cz.2. dane z raportu EMA	24/79 (30,4)	26/81 (32,1)	0.92 [0.47, 1.80], p=0.8146	-0.02 [-0.16, 0.13], p=0.8145	0.95 [0.60, 1.50], p=0.8146	-	
Głuchota jednostronna	24 tyg.		9/79 (11,4)	6/81 (7,4)	1.61 [0.54, 4.75], p=0.3906	0.04 [-0.05, 0.13], p=0.3873	1.54 [0.57, 4.12], p=0.3919	-	
Szum w uszach	24 tyg.		2/79 (2,5)	10/81 (12,3)	0.18 [0.04, 0.87], p=0.0328	-0.10 [-0.18, -0.02], p=0.0156	0.21 [0.05, 0.91], p=0.0367	NNT=10 (5;67), p=0,0397	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia									
Ogółem	24 tyg.	C208 cz.2. dane z raportu EMA	25/79 (31,6)	23/81 (28,4)	1.17 [0.59, 2.30], p=0.6539	0.03 [-0.11, 0.17], p=0.6537	1.11 [0.69, 1.79], p=0.6540	-	
Krwoplucie	24 tyg.		14/79 (17,7)	9/81 (11,1)	1.72 [0.70, 4.25], p=0.2371	0.07 [-0.04, 0.17], p=0.2325	1.59 [0.73, 3.47], p=0.2395	-	
Zaburzenia żołądka i jelit									
Ogółem	24 tyg.	C208 cz.2. dane z raportu EMA	50/79 (63,3)	50/81 (61,7)	1.07 [0.56, 2.03], p=0.8383	0.02 [-0.13, 0.17], p=0.8382	1.03 [0.81, 1.30], p=0.8382	-	
Nudności	24 tyg.		30/79 (38,0)	26/81 (32,1)	1.30 [0.68, 2.48], p=0.4363	0.06 [-0.09, 0.21], p=0.4353	1.18 [0.77, 1.81], p=0.4371	-	
Wymioty	24 tyg.		20/79 (25,3)	21/81 (25,9)	0.97 [0.48, 1.97], p=0.9296	-0.01 [-0.14, 0.13], p=0.9296	0.98 [0.58, 1.66], p=0.9297	-	
Zapalenie błony śluzowej żołądka	24 tyg.		6/79 (7,6)	13/81 (16,0)	0.43 [0.15, 1.19], p=0.1055	-0.08 [-0.18, 0.01], p=0.0942	0.47 [0.19, 1.18], p=0.1095	-	
Biegunka	24 tyg.		3/79 (3,8)	11/81 (13,6)	0.25 [0.07, 0.94], p=0.0398	-0.10 [-0.18, -0.01], p=0.0252	0.28 [0.08, 0.96], p=0.0437	NNT=10 (5;119), p=0,05617	
Ból w nadbrzuszu	24 tyg.		9/79 (11,4)	7/81 (8,6)	1.36 [0.48, 3.85], p=0.5632	0.03 [-0.07, 0.12], p=0.5622	1.32 [0.52, 3.37], p=0.5636	-	

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej								
Ogółem	24 tyg.	C208 cz.2. dane z raportu EMA	19/79 (24,1)	21/81 (25,9)	0.90 [0.44, 1.85], p=0.7842	-0.02 [-0.15, 0.12], p=0.7841	0.93 [0.54, 1.59], p=0.785343	-
Świąd	24 tyg.		10/79 (12,7)	11/81 (13,6)	0.92 [0.37, 2.31], p=0.8629	-0.01 [-0.11, 0.10], p=0.8628	0.93 [0.42, 2.07], p=0.8630	-
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej								
Ogółem	24 tyg.	C208 cz.2. dane z raportu EMA	35/79 (44,3)	32/81 (39,5)	1.22 [0.65, 2.28], p=0.5387	0.05 [-0.10, 0.20], p=0.5382	1.12 [0.78, 1.62], p=0.5391	-
Ból stawów	24 tyg.		26/79 (39,2)	18/81 (22,2)	1.72 [0.85, 3.47], p=0.1319	0.11 [-0.03, 0.24], p=0.1279	1.48 [0.89, 2.48], p=0.1349	-
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania								
Ogółem	24 tyg.	C208 cz.2. dane z raportu EMA	23/79 (29,1)	23/81 (28,4)	1.04 [0.52, 2.05], p=0.9200	0.01 [-0.13, 0.15], p=0.9200	1.03 [0.63, 1.67], p=0.9200	-
Ból w klatce piersiowej	24 tyg.		9/79 (11,4)	6/81 (7,4)	1.61 [0.54, 4.75], p=0.3906	0.04 [-0.05, 0.13], p=0.3873	1.54 [0.57, 4.12], p=0.3919	-
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych – ogółem	24 tyg.		17/79 (21,5)	17/81 (21,0)	1.03 [0.48, 2.20], p=0.9345	0.01 [-0.12, 0.13], p=0.9345	1.03 [0.56, 1.86], p=0.9345	-
W co najmniej 3 stopniu nasilenia związane ze stosowaniem BED/PLC								
Hiperurykemia	120 tyg.	C208 cz. 2. Diacon 2014	30/78 (38,5)	30/81 (37,0)	1.06 [0.56, 2.02], p=0.8530	0.01 [-0.14, 0.16], p=0.8530	1.04 [0.70, 1.55], p=0.8530	-
Wzrost stężenia białych krwinek	120 tyg.		11/78 (14,1)	5/81 (6,2)	2.50 [0.82, 7.55], p=0.1054	0.08 [-0.01, 0.17], p=0.0959	2.28 [0.83, 6.27], p=0.1090	-
Wzrost stężenia AspAT	120 tyg.		9/78 (11,5)	4/81 (4,9)	2.51 [0.74, 8.52], p=0.1397	0.07 [-0.02, 0.15], p=0.1288	2.34 [0.75, 7.28], p=0.1431	-
Wzrost stężenia gamma-glutamylotransferazy	120 tyg.		7/78 (9,0)	3/81 (3,7)	2.56 [0.64, 10.29], p=0.1845	0.05 [-0.02, 0.13], p=0.1718	2.42 [0.65, 9.04], p=0.1876	-
Wzrost stężenia AIAT	120 tyg.		6/78 (7,7)	2/81 (2,5)	3.29 [0.64, 16.83], p=0.1524	0.05 [-0.02, 0.12], p=0.1328	3.12 [0.65, 14.97], p=0.1560	-
Wydłużenie czasu protrombinowego	120 tyg.		5/78 (6,4)	5/81 (6,2)	1.04 [0.29, 3.75], p=0.9508	0.00 [-0.07, 0.08], p=0.9509	1.04 [0.31, 3.45], p=0.9508	-
Hiperglikemia	120 tyg.		4/78 (5,1)	5/81 (6,2)	0.82 [0.21, 3.18], p=0.7760	-0.01 [-0.08, 0.06], p=0.7753	0.83 [0.23, 2.98], p=0.7761	-
Wzrost stężenia amylazy trzustkowej	120 tyg.		4/78 (5,1)	1/81 (1,2)	4.32 [0.47, 39.58], p=0.1949	0.04 [-0.02, 0.09], p=0.1617	4.15 [0.47, 36.35], p=0.1982	-
Ciężkie zdarzenia niepożądane								
Ogółem	8 tyg.	C208 cz.1. Diacon 2009	1/23 (4,3)	1/24 (4,2)	1.05 [0.06, 17.76], p=0.9755	0.00 [-0.11, 0.12], p=0.9755	1.04 [0.07, 15.72], p=0.9755	-
	24 tyg.	C208 cz.2. dane z raportu EMA	6/79 (7,6)	1/81 (1,2)	6.58 [0.77, 55.92], p=0.0846	0.06 [0.00, 0.13], p=0.0485	6.15 [0.76, 49.95], p=0.0891	15 (b/d), p=0,1141
	120 tyg.	C208 cz.1. Diacon 2014	18/79 (22,8)	15/81 (18,5)	1.30 [0.60, 2.80], p=0.5055	0.04 [-0.08, 0.17], p=0.5047	1.23 [0.67, 2.27], p=0.5061	-
Ciężkie zdarzenia niepożądane – zakażenia i zarażenia pasożytnicze								

Ogółem	24 tyg.	C208 cz.2. dane z raportu EMA	1/79 (1,3)	0/81 (0,0)	OR _{Peto} =7.58 [0.15, 382.05], p=0.3113	0.01 [-0.02, 0.05], p=0.4678	3.08 [0.13, 74.37], p=0.4895	-
Zapalenie oskrzeli	120 tyg.	C208 cz.2. dane NIH	1/79 (1,3)	0 /81 (0,0)	OR _{Peto} =7.58 [0.15, 382.05], p=0.3113	0.01 [-0.02, 0.05], p=0.4678	3.08 [0.13, 74.37], p=0.4895	-
Zapalenie płuc	120 tyg.	C208 cz.2. dane NIH	2/79 (2,5)	0/81 (0,0)	OR _{Peto} = 7.68 [0.48, 123.83], p=0.1509	0.03 [-0.02, 0.07], p=0.2339	5.19 [0.25, 106.41], p=0.2853	-
Gruźlica płuc	120 tyg.	C208 cz.2. dane NIH	2/79 (2,5)	1/81 (1,2)	2.08 [0.18, 23.39], p=0.5537	0.01 [-0.03, 0.06], p=0.5466	2.08 [0.19, 22.45], p=0.5473	-
Ropniak opłucnej	24 tyg.	C208 cz.2. dane z raportu EMA	1/79 (1,3)	0/81 (0,0)	OR _{Peto} =7.58 [0.15, 382.05], p=0.3113	0.01 [-0.02, 0.05], p=0.4678	3.08 [0.13, 74.37], p=0.4895	-
	120 tyg.	C208 cz.2. dane NIH						
Gruźlica	120 tyg.	C208 cz.2. dane NIH	2/79 (2,5)	3/81 (3,7)	0.68 [0.11, 4.15], p=0.6719	-0.01 [-0.07, 0.04], p=0.6692	0.69 [0.12, 4.03], p=0.6825	-
Ciężkie zdarzenia niepożądane - zaburzenia krwi i układu chłonnego								
Ogółem	24 tyg.	C208 cz.2. dane z raportu EMA	1/79 (1,3)	0/81 (0,0)	OR _{Peto} =7.58 [0.15, 382.05], p=0.3113	0.01 [-0.02, 0.05], p=0.4678	3.08 [0.13, 74.37], p=0.4895	-
Niedokrwistość	24 tyg.	C208 cz.2. dane z raportu EMA	1/79 (1,3)	0/81 (0,0)	OR _{Peto} =7.58 [0.15, 382.05], p=0.3113	0.01 [-0.02, 0.05], p=0.4678	3.08 [0.13, 74.37], p=0.4895	-
	120 tyg.	C208 cz.2. dane NIH						
Powiększenie węzłów chłonnych śródpiersia	120 tyg.	C208 cz.2. dane NIH	1/79 (1,3)	0/81 (0,0)	OR _{Peto} =7.58 [0.15, 382.05], p=0.3113	0.01 [-0.02, 0.05], p=0.4678	3.08 [0.13, 74.37], p=0.4895	-
Ciężkie zdarzenia niepożądane - zaburzenia układu immunologicznego								
Nadwrażliwość	120 tyg.	C208 cz.2. dane NIH	0/79 (0,0)	1/81 (1,2)	OR _{Peto} =0.14 [0.00, 6.99], p=0.3234	-0.01 [-0.05, 0.02], p=0.4735	0.35 [0.01, 8.37], p=0.5138	-
Ciężkie zdarzenia niepożądane - zaburzenia metabolizmu i odżywiania								
Ogółem	8 tyg.	C208 cz.1. dane z raportu EMA	1/23 (4,3)	0/24 (0,0)	OR _{Peto} =7.72 [0.15, 389.28], p= 0.3070	0.04 [-0.07, 0.15], p=0.4439	3.13 [0.13, 73.01], p=0.4785	-
Kwasica ketonowa w 4 stopniu nasilenia	8 tyg.	C208 cz.1. Diacon 2009	1/23 (4,3)	0/24 (0,0)	OR _{Peto} =7.72 [0.15, 389.28], p= 0.3070	0.04 [-0.07, 0.15], p=0.4439	3.13 [0.13, 73.01], p=0.4785	-
	104 tyg.	C208 cz.1. dane NIH						
Ciężkie zdarzenia niepożądane - zaburzenia psychiczne								
Ogółem	24 tyg.	C208 cz.2. dane z raportu EMA	1/79 (1,3)	0/81 (0,0)	OR _{Peto} =7.58 [0.15, 382.05], p=0.3113	0.01 [-0.02, 0.05], p=0.4678	3.08 [0.13, 74.37], p=0.4895	-
Myśli samobójcze	24 tyg.	C208 cz.2. dane z raportu EMA	1/79 (1,3)	0/81 (0,0)	OR _{Peto} =7.58 [0.15, 382.05], p=0.3113	0.01 [-0.02, 0.05], p=0.4678	3.08 [0.13, 74.37], p=0.4895	-
	120 tyg.	C208 cz.2. dane NIH						
Ciężkie zdarzenia niepożądane – zaburzenia układu nerwowego								
Udar mózgu	120 tyg.	C208 cz.2. dane NIH	1/79 (1,3)	0/81 (0,0)	OR _{Peto} =7.58 [0.15, 382.05], p=0.3113	0.01 [-0.02, 0.05], p=0.4678	3.08 [0.13, 74.37], p=0.4895	-
Porażenie	120 tyg.	C208 cz.2. dane NIH	1/79 (1,3)	0/81 (0,0)	OR _{Peto} =7.58 [0.15, 382.05],	0.01 [-0.02, 0.05], p=0.4678	3.08 [0.13, 74.37], p=0.4895	-

połowicze					p=0.3113			
Ciężkie zdarzenia niepożądane – zaburzenia ucha i błędnika								
Ogółem	24 tyg.	C208 cz.2. dane z raportu EMA	1/79 (1,3)	0/81 (0,0)	OR _{Peto} =7.58 [0.15, 382.05], p=0.3113	0.01 [-0.02, 0.05], p=0.4678	3.08 [0.13, 74.37], p=0.4895	-
Głuchota przewodzeniowa	24 tyg.	C208 cz.2. dane z raportu EMA	1/79 (1,3)	0/81 (0,0)	OR _{Peto} =7.58 [0.15, 382.05], p=0.3113	0.01 [-0.02, 0.05], p=0.4678	3.08 [0.13, 74.37], p=0.4895	-
	120 tyg.	C208 cz.2. dane NIH						
Ciężkie zdarzenia niepożądane – zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia								
Ogółem	8 tyg.	C208 cz.1. dane z raportu EMA	0/23 (0,0)	1/24 (4,2)	OR _{Peto} = 0.14 [0.00, 7.12], p=0.3276	-0.04 [-0.15, 0.07], p=0.4547	0.35 [0.01, 8.11], p=0.5106	-
	24 tyg.	C208 cz.2. dane z raportu EMA	2/79 (2,5)	0/81 (0,0)	OR _{Peto} = 7.68 [0.48, 123.83], p=0.1509	0.03 [-0.02, 0.07], p=0.2339	5.13 [0.25, 105.09], p=0.2890	-
Odma opłucnowa w 4. stopniu nasilenie	8 tyg.	C208 cz.1. Diacon 2009	0/23 (0,0)	1/24 (4,2)	OR _{Peto} = 0.14 [0.00, 7.12], p=0.3276	-0.04 [-0.15, 0.07], p=0.4547	0.35 [0.01, 8.11], p=0.5106	-
	104 tyg.	C208 cz.1. dane NIH						
Rozstrzenie oskrzeli	24 tyg.	C208 cz.2. dane z raportu EMA	1/79 (1,3)	0/81 (0,0)	OR _{Peto} =7.58 [0.15, 382.05], p=0.3113	0.01 [-0.02, 0.05], p=0.4678	3.08 [0.13, 74.37], p=0.4895	-
Odma opłucnowa	120 tyg.	C208 cz.2. dane NIH	0/79 (0,0)	1/81 (1,2)	OR _{Peto} = 0.14 [0.00, 6.99], p=0.3234	-0.01 [-0.05, 0.02], p=0.4735	0.35 [0.01, 8.37], p=0.5138	-
Krwioplucie	24 tyg.	C208 cz.2. dane z raportu EMA	1/79 (1,3)	0/81 (0,0)	OR _{Peto} =7.58 [0.15, 382.05], p=0.3113	0.01 [-0.02, 0.05], p=0.4678	3.08 [0.13, 74.37], p=0.4895	-
	120 tyg.	C208 cz.2. dane NIH	2 (2,5)	1/81 (1,2)	2.08 [0.18, 23.39], p=0.5537	0.01 [-0.03, 0.06], p=0.5466	2.05 [0.19, 22.16], p=0.5543	-
Zmiany jamiste w płucach	120 tyg.	C208 cz.2. dane NIH	0/79 (0,0)	1/81 (1,2)	OR _{Peto} = 0.14 [0.00, 6.99], p=0.3234	-0.01 [-0.05, 0.02], p=0.4735	0.35 [0.01, 8.37], p=0.5138	-
Ciężkie zdarzenia niepożądane – zaburzenia żołądka i jelit								
Ból brzucha	120 tyg.	C208 cz.2. dane NIH	1/79 (1,3)	0/81 (0,0)	OR _{Peto} =7.58 [0.15, 382.05], p=0.3113	0.01 [-0.02, 0.05], p=0.4678	3.08 [0.13, 74.37], p=0.4895	-
Ostre zapalenie trzustki	120 tyg.	C208 cz.2. dane NIH	1/79 (1,3)#	0/81 (0,0)	OR _{Peto} =7.58 [0.15, 382.05], p=0.3113	0.01 [-0.02, 0.05], p=0.4678	3.08 [0.13, 74.37], p=0.4895	-
Ciężkie zdarzenia niepożądane – ciąża, połóg i okres okołoporodowy								
Ogółem	24 tyg.	C208 cz.2. dane z raportu EMA	0/79 (0,0)	1/81 (1,2)	OR _{Peto} = 0.14 [0.00, 6.99], p=0.3234	-0.01 [-0.05, 0.02], p=0.4735	0.35 [0.01, 8.37], p=0.5138	-
Poronienia	24 tyg.	C208 cz.2. dane z raportu EMA	0/79 (0,0)	1/81 (1,2)	OR _{Peto} = 0.14 [0.00, 6.99], p=0.3234	-0.01 [-0.05, 0.02], p=0.4735	0.35 [0.01, 8.37], p=0.5138	-
	120 tyg.	C208 cz.2. dane NIH	1/79 (1,3)	1/81 (1,2)#	1.03 [0.06, 16.69], p=0.9858	0.00 [-0.03, 0.03], p=0.9858	1.03 [0.07, 16.11], p=0.9858	-
Ciężkie zdarzenia niepożądane – urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach								
Zatrucie alkoholowe	120 tyg.	C208 cz.2. dane NIH	1/79 (1,3)	0/81 (0,0)	OR _{Peto} =7.58 [0.15, 382.05], p=0.3113	0.01 [-0.02, 0.05], p=0.4678	1.03 [0.07, 16.11], p=0.9858	-
Zatrucie lekowe	120 tyg.	C208 cz.2. dane NIH	1/79 (1,3)	0/81 (0,0)	OR _{Peto} =7.58 [0.15, 382.05], p=0.3113	0.01 [-0.02, 0.05], p=0.4678	1.03 [0.07, 16.11], p=0.9858	-

Złamanie kości ramiennej	120 tyg.	C208 cz.2. dane NIH	0/79 (0,0)	1/81 (1,2)	OR _{Peto} = 0.14 [0.00, 6.99], p=0.3234	-0.01 [-0.05, 0.02], p=0.4735	0.35 [0.01, 8.37], p=0.5138	-
Złamanie miednicy	120 tyg.	C208 cz.2. dane NIH	0/79 (0,0)	1/81 (1,2)	OR _{Peto} = 0.14 [0.00, 6.99], p=0.3234	-0.01 [-0.05, 0.02], p=0.4735	0.35 [0.01, 8.37], p=0.5138	-
Uszkodzenia tkanek miękkich	120 tyg.	C208 cz.2. dane NIH	1/79 (1,3)	0/81 (0,0)	OR _{Peto} = 7.58 [0.15, 382.05], p=0.3113	0.01 [-0.02, 0.05], p=0.4678	1.03 [0.07, 16.11], p=0.9858	-
Procedury medyczne i chirurgiczne								
Zabiegi chirurgiczne	120 tyg.	C208 cz.2. dane NIH	0/79 (0,0)	4/81 (4,9)	OR _{Peto} = 0.13 [0.02, 0.97], p=0.0461	-0.05 [-0.10, 0.00], p=0.0639	0.11 [0.01, 2.08], p=0.1428	-
Inne niż ciężkie zdarzenia niepożądane								
Ogółem	104 tyg.	C208 cz.1. dane NIH	21/23 (91,3)	23/24 (95,8)	0.46 [0.04, 5.41], p=0.5342	-0.05 [-0.19, 0.09], p=0.5266	0.95 [0.82, 1.11], p= 0.5303	-
	120 tyg.	C208 cz.2. dane NIH	75/79 (94,9)	75/81 (92,6)	1.50 [0.41, 5.53], p=0.5426	0.02 [-0.05, 0.10], p= 0.5389	1.03 [0.95, 1.11], p= 0.5398	-
Inne niż ciężkie zdarzenia niepożądane – zakażenia i zarażenia pasożytnicze								
Infekcje	8 tyg.	C208 cz.1. <i>Diacon 2009</i>	3/23 (13,0)	5/24 (20,8)	0.57 [0.12, 2.72], p=0.4809	-0.08 [-0.29, 0.14], p=0.4734	0.63 [0.17, 2.33], p= 0.4843	-
Infekcje wirusowe	96 tyg.^	C208 cz.1. <i>Diacon 2012</i>	0/23 (0,0)	5/24 (20,8)	OR_{Peto} = 0.12 [0.02, 0.73], p=0.0220	-0.21 [-0.38, -0.04], p=0.0177	0.09 [0.01, 1.62], p= 0.1038	NNT=5 (3;41), p=0,0654
Grypa	104. tyg.	C208 cz.1. dane NIH	1/23 (4,3)	0/24 (0,0)	OR _{Peto} = 7.72 [0.15, 389.28], p=0.3070	0.04 [-0.07, 0.15], p=0.4439	3.13 [0.13, 73.01], p= 0.4785	-
	120 tyg.	C208 cz.2. dane NIH	6/79 (7,6)	9/81 (11,1)	0.66 [0.22, 1.94], p=0.4480	-0.04 [-0.13, 0.05], p=0.4437	0.68 [0.26, 1.83], p=0.4492	-
Zapalenia gardła	104. tyg.	C208 cz.1. dane NIH	0/23 (0,0)	1/24 (4,2)	OR _{Peto} = 0.14 [0.00, 7.12], p=0.3276	-0.04 [-0.15, 0.07], p=0.4547	0.35 [0.01, 8.11], p=0.5106	-
	120 tyg.	C208 cz.2. dane NIH	6/79 (7,6)	5/81 (6,2)	1.25 [0.37, 4.27], p=0.7227	0.01 [-0.06, 0.09], p=0.7225	1.23 [0.39, 3.87], p=0.7228	-
Zapalenie nosogardzieli	104. tyg.	C208 cz.1. dane NIH	0/23 (0,0)	1/24 (4,2)	OR _{Peto} = 0.14 [0.00, 7.12], p=0.3276	-0.04 [-0.15, 0.07], p=0.4547	0.35 [0.01, 8.11], p=0.5106	-
	120 tyg.	C208 cz.2. dane NIH	11/79 (13,9)	4/81 (4,9)	3.11 [0.95, 10.24], p=0.0614	0.09 [0.00, 0.18], p=0.0497	2.82 [0.94, 8.48], p=0.0651	11 (b/d), p=0,0932
Zapalenie dróg moczowych	120. tyg.	C208 cz.2. dane NIH	5/79 (6,3)	2/81 (2,5)	2.67 [0.50, 14.18], p=0.2493	0.04 [-0.02, 0.10], p=0.2331	2.56 [0.51, 12.83], p=0.2519	-
Inne niż ciężkie zdarzenia niepożądane – zaburzenia krwi i układu chłonnego								
Niedokrwistość	120 tyg.	C208 cz.2. dane NIH	6/79 (7,6)	3/81 (3,7)	2.14 [0.52, 8.86], p=0.2953	0.04 [-0.03, 0.11], p=0.2857	2.05 [0.53, 7.92], p=0.2974	-
Inne niż ciężkie zdarzenia niepożądane – zaburzenia metabolizmu i odżywiania								
Anoreksja	104. tyg.	C208 cz.1. dane NIH	0/23 (0,0)	1/24 (4,2)	OR _{Peto} = 0.14 [0.00, 7.12], p=0.3276	-0.04 [-0.15, 0.07], p=0.4547	0.35 [0.01, 8.11], p=0.5106	-
	120 tyg.	C208 cz.2. dane NIH	9/79 (11,4)	6/81 (7,4)	1.61 [0.54, 4.75], p=0.3906	0.04 [-0.05, 0.13], p=0.3873	1.54 [0.57, 4.12], p=0.3919	-
Hiperurykemia	8 tyg.	C208 cz.1. <i>Diacon 2009</i>	4/23 (17,4)	3/24 (12,5)	1.47 [0.29, 7.45], p=0.6391	0.05 [-0.15, 0.25], p=0.6379	1.39 [0.35, 5.55], p=0.6399	-
	104. tyg.	C208 cz.1. dane NIH						
	120 tyg.	C208 cz.2. <i>Diacon 2014</i>	20/79 (25,3)	27/81 (33,3)	0.68 [0.34, 1.35], p=0.2668	-0.08 [-0.22, 0.06], p=0.2633	0.76 [0.47, 1.24], p=0.2694	-

Hipokaliemia	120 tyg.	C208 cz.2. dane NIH	4/79 (5,1)	3/81 (3,7)	1.39 [0.30, 6.40], p=0.6754	0.01 [-0.05, 0.08], p=0.6746	1.37 [0.32, 5.91], p=0.6756	-
Inne niż ciężkie zdarzenia niepożądane – zaburzenia psychiczne								
Bezsenna	104. tyg.	C208 cz.1. dane NIH	0/23 (0,0)	1/24 (4,2)	OR _{Peto} = 0.14 [0.00, 7.12], p=0.3276	-0.04 [-0.15, 0.07], p=0.4547	0.35 [0.01, 8.11], p=0.5106	-
	120 tyg.	C208 cz.2. dane NIH	13/79 (16,5)	10/81 (12,3)	1.40 [0.57, 3.41], p=0.4601	0.04 [-0.07, 0.15], p=0.4587	1.33 [0.62, 2.86], p=0.4610	-
Depresja	120 tyg.	C208 cz.2. dane NIH	3/79 (3,8)	7/81 (8,6)	0.42 [0.10, 1.68], p=0.2178	-0.05 [-0.12, 0.03], p=0.2013	0.44 [0.12, 1.64], p=0.2209	-
Inne niż ciężkie zdarzenia niepożądane – zaburzenia układu nerwowego								
Zawroty głowy	8 tyg.	C208 cz.1. <i>Diacon 2009</i>	3/23 (13,0)	2/24 (8,3)	1.65 [0.25, 10.91], p=0.6033	0.05 [-0.13, 0.22], p=0.6011	1.57 [0.29, 8.53], p=0.6045	-
	104. tyg.	C208 cz.1. dane NIH						
	120 tyg.	C208 cz.2. dane NIH	11/79 (13,9)	11/81 (13,6)	1.03 [0.42, 2.53], p=0.9497	0.00 [-0.10, 0.11], p=0.9497	1.03 [0.47, 2.23], p=0.9497	-
Ból głowy	8 tyg.	C208 cz.1. <i>Diacon 2009</i>	2/23 (8,7)	2/24 (8,3)	1.05 [0.13, 8.13], p=0.9645	0.00 [-0.16, 0.16], p=0.9645	1.04 [0.16, 6.80], p=0.9645	-
	104. tyg.	C208 cz.1. dane NIH						
	120 tyg.	C208 cz.2. <i>Diacon 2014</i>	23/79 (29,1)	18/81 (22,2)	1.44 [0.70, 2.94], p=0.3193	0.07 [-0.07, 0.20], p=0.3171	1.31 [0.77, 2.23], p=0.3208	-
Neuropatia obwodowa	120 tyg.	C208 cz.2. dane NIH	4/79 (5,1)	2/81 (2,5)	2.11 [0.37, 11.84], p=0.3976	0.03 [-0.03, 0.08], p=0.3887	2.05 [0.39, 10.88], p=0.3990	-
Parestezja	120 tyg.	C208 cz.2. dane NIH	4/79 (5,1)	4/81 (4,9)	1.03 [0.25, 4.26], p=0.9711	0.00 [-0.07, 0.07], p=0.9711	1.03 [0.27, 3.96], p=0.9711	-
Inne niż ciężkie zdarzenia niepożądane – zaburzenia w obrębie oka								
Ogółem	8 tyg.	C208 cz.1. <i>Diacon 2009</i>	3/23 (13,0)	1/24 (4,2)	3.45 [0.33, 35.86], p=0.2999	0.09 [-0.07, 0.25], p=0.2744	3.13 [0.35, 27.96], p=0.3070	-
Zmniejszona ostrość widzenia	120 tyg.	C208 cz.2. dane NIH	5/79 (6,3)	2/81 (2,5)	2.67 [0.50, 14.18], p=0.2493	0.04 [-0.02, 0.10], p=0.2331	2.56 [0.51, 12.83], p=0.2519	-
Inne niż ciężkie zdarzenia niepożądane – zaburzenia ucha i błędnika								
Głuchota	104. tyg.	C208 cz.1. dane NIH	1/23 (4,3)	1/24 (4,2)	1.05 [0.06, 17.76], p=0.9755	0.00 [-0.11, 0.12], p=0.9755	1.04 [0.07, 15.72], p=0.9755	-
	120 tyg.	C208 cz.2. dane NIH	5/79 (6,3)	4/81 (4,9)	1.30 [0.34, 5.03], p=0.7033	0.01 [-0.06, 0.09], p=0.7029	1.28 [0.36, 4.60], p=0.7035	-
Głuchota jednostronna	8 tyg.	C208 cz.1. <i>Diacon 2009</i>	3/23 (13,0)	5/24 (20,8)	0.57 [0.12, 2.72], p=0.4809	-0.08 [-0.29, 0.14], p=0.4734	0.63 [0.17, 2.33], p=0.4843	-
	120 tyg.	C208 cz.2. dane NIH	10/79 (12,7)	7/81 (8,6)	1.53 [0.55, 4.25], p=0.4124	0.04 [-0.06, 0.14], p=0.4098	1.46 [0.59, 3.66], p=0.4135	-
Głuchota obustronna	8 tyg.	C208 cz.1. <i>Diacon 2009</i>	2/23 (8,7)	3/24 (12,5)	0.67 [0.10, 4.41], p=0.6739	-0.04 [-0.21, 0.14], p=0.6708	0.70 [0.13, 3.79], p=0.6748	-
	104 tyg.	C208 cz.1. dane NIH	3/23 (13,0)	3/24 (12,5)	1.05 [0.19, 5.83], p=0.9555	0.01 [-0.19, 0.20], p=0.9555	1.04 [0.23, 4.65], p=0.9555	-
	96 tyg.^	C208 cz.1. <i>Diacon 2012</i>	3/23 (13,0)	5/24 (20,8)	0.57 [0.12, 2.72], p=0.4809	-0.08 [-0.29, 0.14], p=0.4734	0.63 [0.17, 2.33], p=0.4843	-
	120 tyg.	C208 cz.2. dane NIH	5/79 (6,3)	7/81 (8,6)	0.71 [0.22, 2.35], p=0.5801	-0.02 [-0.10, 0.06], p=0.5776	0.73 [0.24, 2.21], p=0.5806	-
Ból ucha	120 tyg.	C208 cz.2. dane NIH	4/79 (5,1)	3/81 (3,7)	1.39 [0.30, 6.40], p=0.6754	0.01 [-0.05, 0.08], p=0.6756	1.37 [0.32, 5.91], p=0.6746	-
Szum w uszach	120 tyg.	C208 cz.2. dane NIH	3/79 (3,8)	11/81 (13,6)	0.25 [0.07, 0.94], p=0.0398	-0.10 [-0.18, -0.01], p=0.0252	0.28 [0.08, 0.96], p=0.0437	NNT=10 (5; 119), p=0,05617
Inne niż ciężkie zdarzenia niepożądane – zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia								
Krwioplucie	8 tyg.	C208 cz.1. <i>Diacon 2009</i>	3/23 (13,0)	4/24 (16,7)	0.75 [0.15, 3.79], p=0.7278	-0.04 [-0.24, 0.17], p=0.7264	0.78 [0.20, 3.12], p=0.7284	-

	104 tyg.	C208 cz.1. dane NIH							
	120 tyg.	C208 cz.2. <i>Diacon 2014</i>	16/79 (20,3)	14/81 (17,3)	1.22 [0.55, 2.69], p=0.6307	0.03 [-0.09, 0.15], p=0.6305	1.17 [0.61, 2.24], p=0.6310	-	
	120 tyg.	C208 cz.2. dane NIH	15/79 (19,0)	13/81 (16,0)	1.23 [0.54, 2.78] ^^, p=0.6252	0.03 [-0.09, 0.15], p=0.6249	1.18 [0.60, 2.32], p=0.6254	-	
Ból opłucnowy	8 tyg.	C208 cz.1. <i>Diacon 2009</i>	2/23 (8,7)	0/24 (0,0)	OR _{Peto} = 8.08 [0.49, 133.21], p=0.1441	0.09 [-0.05, 0.22], p=0.2033	5.21 [0.26, 102.98], p=0.2784	-	
	104 tyg.	C208 cz.1. dane NIH							
	120 tyg.	C208 cz.2. dane NIH	2/79 (2,5)	5/81 (6,2)	0.39 [0.07, 2.10], p=0.2754	-0.04 [-0.10, 0.03], p=0.2560	0.41 [0.08, 2.05], p=0.2780	-	
Ból w klatce piersiowej	8 tyg.	C208 cz.1. <i>Diacon 2009</i>	2/23 (8,7)	4/24 (16,7)	0.48 [0.08, 2.89], p=0.4203	-0.08 [-0.27, 0.11], p=0.4069	0.52 [0.11, 2.58], p=0.4249	-	
Niekardiologiczny ból w klatce piersiowej	96 tyg.^	C208 cz.1. <i>Diacon 2012</i>	1/23 (4,3)	4/24 (16,7)	0.23 [0.02, 2.21], p=0.2015	-0.12 [-0.29, 0.05], p=0.1575	0.26 [0.03, 2.16], p=0.2131	-	
Ból gardła i krtani	8 tyg.	C208 cz.1. <i>Diacon 2009</i>	1/23 (4,3)	2/24 (8,3)	0.50 [0.04, 5.92], p=0.5826	-0.04 [-0.18, 0.10], p=0.5727	0.52 [0.05, 5.37], p=0.5844	-	
	104 tyg.	C208 cz.1. dane NIH							
	120 tyg.	C208 cz.2. dane NIH	1/79 (1,3)	4/81 (4,9)	0.25 [0.03, 2.26], p=0.2154	-0.04 [-0.09, 0.02], p=0.1764	0.26 [0.03, 2.24], p=0.2187	-	
Duszności	104 tyg.	C208 cz.1. dane NIH	0/23 (0,0)	1/24 (4,2)	OR _{Peto} = 0.14 [0.00, 7.12], p= 0.3276	-0.04 [-0.15, 0.07], p=0.4547	0.35 [0.01, 8.11], p=0.5106	-	
	120 tyg.	C208 cz.2. dane NIH	3/79 (3,8)	6/81 (7,4)	0.49 [0.12, 2.05], p=0.3303	-0.04 [-0.11, 0.03], p=0.3184	0.51 [0.13, 1.98], p=0.3323	-	
Duszność wysiłkowa	120 tyg.	C208 cz.2. dane NIH	4/79 (5,1)	0/81 (0,0)	OR_{Peto} =7.88 [1.09, 57.01], p=0.0409^^^	0.05 [-0.00, 0.10], p=0.0623	9.22 [0.50, 168.57], p=0.1339	20 (b/d), p=0,12245	
Kaszel	120 tyg.	C208 cz.2. dane NIH	7/79 (8,9)	8/81 (9,9)	0.89 [0.31, 2.57], p=0.8256	-0.01 [-0.10, 0.08], p=0.8254	0.90 [0.34, 2.36], p=0.8257	-	
Wodnisty wyciek z nosa	120 tyg.	C208 cz.2. dane NIH	4/79 (5,1)	0/81 (0,0)	OR_{Peto} =7.88 [1.09, 57.01], p= 0.0409^^^	0.05 [-0.00, 0.10], p= 0.0623	9.22 [0.50, 168.57], p=0.1339	20 (b/d), p=0,12245	
Inne niż ciężkie zdarzenia niepożądane – zaburzenia żołądka i jelit									
Nudności	8 tyg.	C208 cz.1. <i>Diacon 2009</i>	6/23 (26,1)	1/24 (4,2)	8.12 [0.89, 73.84], p=0.0630	0.22 [0.02, 0.42], p=0.0288	6.26 [0.82, 48.07], p=0.0778	4 (2; 111), p=0,0890	
	104 tyg.	C208 cz.1. dane NIH							
	96 tyg.^	C208 cz.1. <i>Diacon 2012</i>	6/23 (26,1)	0/24 (0,0)	OR_{Peto} =9.90 [1.82, 53.95], p=0.0080	0.26 [0.07, 0.45], p=0.0060	13.54 [0.81, 227.50], p=0.0703	4 (2;15); p=0,02497	
	120 tyg.	C208 cz.2. <i>Diacon 2014</i>	32/79 (40,5)	30/81 (37,0)	1.16 [0.61, 2.19], p=0.6525	0.03 [-0.12, 0.19], p=0.6523	1.09 [0.74, 1.62], p=0.6527	-	
Biegunka	8 tyg.	C208 cz.1. <i>Diacon 2009</i>	3/23 (13,0)	1/24 (4,2)	3.45 [0.33, 35.86], p=0.2999	0.09 [-0.07, 0.25], p=0.2744	3.13 [0.35, 27.96], p=0.3070	-	
	104 tyg.	C208 cz.1. dane NIH							
	120 tyg.	C208 cz.2. dane NIH	5/79 (6,3)	15/81 (18,5)	0.30 [0.10, 0.86], p=0.0256	-0.12 [-0.22, -0.02], p=0.0171	0.34 [0.13, 0.90], p=0.0290	NNT=8 (4; 54), p=0,03645	
Wymioty	8 tyg.	C208 cz.1. <i>Diacon 2009</i>	1/23 (4,3)	2/24 (8,3)	0.50 [0.04, 5.92], p=0.5826	-0.04 [-0.18, 0.10], p=0.5727	0.52 [0.05, 5.37], p=0.5844	-	
	104 tyg.	C208 cz.1. dane NIH	1/23 (4,3)	3/24 (12,5)	0.32 [0.03, 3.31], p=0.3377	-0.08 [-0.24, 0.07], p=0.3069	0.35 [0.04, 3.11], p=0.3445	-	
	120 tyg.	C208 cz.2. <i>Diacon 2014</i>	23/79 (29,1)	22/81 (27,2)	1.10 [0.55, 2.19], p=0.7835	0.02 [-0.12, 0.16], p=0.7835	1.07 [0.65, 1.76], p=0.7836	-	

Ból brzucha	8 tyg.	C208 cz.1. <i>Diacon 2009</i>	0/23 (0,0)	2/24 (8,3)	OR _{Peto} = 0.14 [0.01, 2.23], p=0.1616	-0.08 [-0.21, 0.05], p=0.2116	0.21 [0.01, 4.12], p=0.3029	-
	104 tyg.	C208 cz.1. dane NIH						
	120 tyg.	C208 cz.2. dane NIH						
Ból w nadbrzuszu	104 tyg.	C208 cz.1. dane NIH	1/23 (4,3)	1/24 (4,2)	1.05 [0.06, 17.76], p=0.9755	0.00 [-0.11, 0.12], p= 0.9755	1.04 [0.07, 15.72], p=0.9755	-
	120 tyg.	C208 cz.2. dane NIH	10/79 (12,7)	8/81 (9,9)	1.32 [0.49, 3.55], p=0.5786	0.03 [-0.07, 0.13], p=0.5779	1.28 [0.53, 3.08], p=0.5790	-
Zaparcia	104 tyg.	C208 cz.1. dane NIH	1/23 (4,3)	1/24 (4,2)	1.05 [0.06, 17.76], p=0.9755	0.00 [-0.11, 0.12], p=0.9755	1.04 [0.07, 15.72], p=0.9755	-
	120 tyg.	C208 cz.2. dane NIH	4/79 (5,1)	0/81 (0,0)	7.88 [1.09, 57.01], p=0.0409	0.05 [-0.00, 0.10], p=0.0623	9.22 [0.50, 168.57], p=0.1339	-
Dyspepsja	104 tyg.	C208 cz.1. dane NIH	1/23 (4,3)	1/24 (4,2)	1.05 [0.06, 17.76], p=0.9755	0.00 [-0.11, 0.12], p=0.9755	1.04 [0.07, 15.72], p=0.9755	-
	120 tyg.	C208 cz.2. dane NIH	4/79 (5,1)	12/81 (14,8)	0.31 [0.09, 1.00], p=0.0492	-0.10 [-0.19, -0.01], p=0.0362	0.34 [0.12, 1.01], p=0.0532	NNT=10 (5; 33), p= 0,07311
Nieżyt żołądka	120 tyg.	C208 cz.2. dane NIH	9/79 (11,4)	16/81 (19,8)	0.52 [0.22, 1.26], p=0.1497	-0.08 [-0.20, 0.03], p=0.1416	0.58 [0.27, 1.23], p=0.1534	-
Inne niż ciężkie zdarzenia niepożądane – zaburzenia skóry i tkanki podskórnej								
Trądzik	104 tyg.	C208 cz.1. dane NIH	1/23 (4,3)	2/24 (8,3)	0.50 [0.04, 5.92], p=0.5826	-0.04 [-0.18, 0.10], p=0.5727	0.52 [0.05, 5.37], p=0.5844	-
	96 tyg.^	C208 cz.1. <i>Diacon 2012</i>	2/23 (8,7)	4/24 (16,7)	0.48 [0.08, 2.89], p=0.4203	-0.08 [-0.27, 0.11], p=0.4069	0.52 [0.11, 2.58], p=0.4249	-
	120 tyg.	C208 cz.2. dane NIH	0/79 (0,0)	2/81 (2,5)	OR _{Peto} = 0.14 [0.01, 2.21], p=0.1612	-0.02 [-0.07, 0.02], p=0.2381	0.20 [0.01, 4.20], p=0.3038	-
Wysypka	8 tyg.	C208 cz.1. <i>Diacon 2009</i>	2/23 (8,7)	4/24 (16,7)	0.48 [0.08, 2.89], p=0.4203	-0.08 [-0.27, 0.11], p=0.4069	0.52 [0.11, 2.58], p=0.4249	-
	104 tyg.	C208 cz.1. dane NIH						
	120 tyg.	C208 cz.2. dane NIH						
Świąd	8 tyg.	C208 cz.1. <i>Diacon 2009</i>	2/23 (8,7)	2/24 (8,3)	1.05 [0.13, 8.13], p=0.9645	0.00 [-0.16, 0.16], p=0.9645	1.04 [0.16, 6.80], p=0.9645	-
	104 tyg.	C208 cz.1. dane NIH						
	120 tyg.	C208 cz.2. dane NIH						
Inne niż ciężkie zdarzenia niepożądane – zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej								
Ból stawów	8 tyg.	C208 cz.1. <i>Diacon 2009</i>	4/23 (17,4)	3/24 (12,5)	0.75 [0.37, 1.53], p=0.4322	0.05 [-0.15, 0.25], p=0.4294	1.39 [0.35, 5.55], p=0.4335	-
	104 tyg.	C208 cz.1. dane NIH						
	120 tyg.	C208 cz.2. <i>Diacon 2014</i>						
Ból kończyn	8 tyg.	C208 cz.1. <i>Diacon 2009</i>	2/23 (8,7)	4/24 (16,7)	0.48 [0.08, 2.89], p=0.4203	-0.08 [-0.27, 0.11], p=0.4069	0.52 [0.11, 2.58], p=0.4249	-
	104 tyg.	C208 cz.1. dane NIH						
	96 tyg.^	C208 cz.1. <i>Diacon 2012</i>	4/23 (17,4)	3/24 (12,5)	1.47 [0.29, 7.45], p=0.6391	0.05 [-0.15, 0.25], p=0.6379	1.39 [0.35, 5.55], p=0.6399	-
	120 tyg.	C208 cz.2. dane NIH	2/79 (2,5)	3/81 (3,7)	0.68 [0.11, 4.15], p=0.6719	-0.01 [-0.07, 0.04], p=0.6692	0.69 [0.12, 4.03], p=0.6825	-
Ból pleców	8 tyg.	C208 cz.1. <i>Diacon 2009</i>	0/23 (0,0)	3/24 (12,5)	0.13 [0.01, 1.31], p=0.0830	-0.13 [-0.27, 0.02], p=0.0968	0.15 [0.01, 2.73], p=0.1994	-
	104 tyg.	C208 cz.1. dane NIH						

	120 tyg.	C208 cz.2. <i>Diacon 2014</i>	9/79 (11,4)	8/81 (9,9)	1.17 [0.43, 3.21], p=0.7559	0.02 [-0.08, 0.11], p=0.7558	1.15 [0.47, 2.84], p=0.7560	-
Ból mięśniowo-szkieletowy	104 tyg.	C208 cz.1. dane NIH	1/23 (4,3)	0/24 (0,0)	7.72 [0.15, 389.28], p=0.3070	0.04 [-0.07, 0.15], p=0.4439	3.13 [0.13, 73.01], p=0.4785	-
	120 tyg.	C208 cz.2. dane NIH	4/79 (5,1)	4/81 (4,9)	1.03 [0.25, 4.26], p=0.9711	0.00 [-0.07, 0.07], p=0.9711	1.03 [0.27, 3.96], p=0.9711	-
Ból mięśni	104 tyg.	C208 cz.1. dane NIH	0/23 (0,0)	1/24 (4,2)	OR Peto = 0.14 [0.00, 7.12], p=0.3276	-0.04 [-0.15, 0.07], p=0.4547	0.35 [0.01, 8.11], p=0.5106	-
	120 tyg.	C208 cz.2. dane NIH	6/79 (7,6)	7/81 (8,6)	0.87 [0.28, 2.71], p=0.8086	-0.01 [-0.10, 0.07], p=0.8083	0.88 [0.31, 2.50], p=0.8087	-
Inne niż ciężkie zdarzenia niepożądane – zaburzenia układu rozrodczego i piersi								
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	8 tyg.	C208 cz.1. <i>Diacon 2009</i>	1/23 (4,3)	3/24 (12,5)	0.32 [0.03, 3.31], p= 0.3377	-0.08 [-0.24, 0.07], p=0.3069	0.35 [0.04, 3.11], p=0.3445	-
Inne niż ciężkie zdarzenia niepożądane – zaburzenia ogólne i w miejscu podania								
Ból w klatce piersiowej	104 tyg.	C208 cz.1. dane NIH	0/23 (0,0)	1/24 (4,2)	OR Peto = 0.14 [0.00, 7.12], p=0.3276	-0.04 [-0.15, 0.07], p=0.4547	0.35 [0.01, 8.11], p=0.5106	-
	120 tyg.	C208 cz.2. dane NIH	10/79 (2,7)	8/81 (9,9)	1.32 [0.49, 3.55], p=0.5786	0.03 [-0.07, 0.13], p=0.5779	1.28 [0.53, 3.08], p=0.5790	-
Niekardiologiczny ból w klatce piersiowej	104 tyg.	C208 cz.1. dane NIH	2/23 (8,7)	2/24 (8,3)	1.05 [0.13, 8.13], p=0.9645	0.00 [-0.16, 0.16], p=0.9645	1.04 [0.16, 6.80], p=0.9645	-
	120 tyg.	C208 cz.2. dane NIH	2/79 (2,5)	0/81 (0,0)	OR Peto = 7.68 [0.48, 123.83], p=0.1509	0.03 [-0.02, 0.07], p=0.2339	5.19 [0.25, 106.41], p=0.2853	-
Gorączka	104 tyg.	C208 cz.1. dane NIH	0/23 (0,0)	1/24 (4,2)	OR Peto = 0.14 [0.00, 7.12], p=0.3276	-0.04 [-0.15, 0.07], p=0.4547	0.35 [0.01, 8.11], p=0.5106	-
	120 tyg.	C208 cz.2. dane NIH	8/79 (10,1)	7/81 (8,6)	1.19 [0.41, 3.46], p=0.7476	0.01 [-0.08, 0.11], p=0.7475	1.17 [0.45, 3.08], p=0.7477	-
Zmęczenie	120 tyg.	C208 cz.2. dane NIH	6/79 (7,6)	1/81 (1,2)	6.58 [0.77, 55.92], p=0.0846	0.06 [0.00, 0.13], p=0.0485	6.15 [0.76, 49.95], p=0.0891	16 (b/d), p=0,11411
Ból w miejscu podania	120 tyg.	C208 cz.2. dane NIH	9/79 (11,4)	10/81 (12,3)	0.91 [0.35, 2.38], p=0.8522	-0.01 [-0.11, 0.09], p=0.8521	0.92 [0.40, 2.15], p=0.8522	-
Ból	120 tyg.	C208 cz.2. dane NIH	2/79 (2,5)	6/81 (7,4)	0.32 [0.06, 1.66], p=0.1766	-0.05 [-0.12, 0.02], p=0.1521	0.34 [0.07, 1.64], p=0.1802	-
Inne niż ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem – zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych								
Wzrost stężenia kwasu moczowego we krwi	104 tyg.	C208 cz.2. dane NIH	1/23 (4,3)	2/24 (8,3)	0.50 [0.04, 5.92], p=0.5826	-0.04 [-0.18, 0.10], p=0.5727	0.52 [0.05, 5.37], p=0.5844	-
	120 tyg.	C208 cz.2. dane NIH	5/79 (6,3)	3/81 (3,7)	1.76 [0.41, 7.61], p=0.4513	0.03 [-0.04, 0.09], p=0.4468	1.71 [0.42, 6.91], p=0.4523	-
Wzrost stężenia AlAT	120 tyg.	C208 cz.2. dane NIH	4/79 (5,1)	1/81 (1,2)	4.27 [0.47, 39.04], p=0.1990	0.04 [-0.02, 0.09], p=0.1646	4.10 [0.47, 35.89], p=0.2023	-
Wzrost stężenia AspAT	120 tyg.	C208 cz.2. dane NIH	5/79 (6,3)	2/81 (2,5)	2.67 [0.50, 14.18], p=0.2493	0.04 [-0.02, 0.10], p=0.2331	2.56 [0.51, 12.83], p=0.2519	-
Wzrost stężenia transaminaz	120 tyg.	C208 cz.2. dane NIH	5/79 (6,3)	0/81 (0,0)	7.99 [1.35, 47.15], p=0.0218	0.06 [0.01, 0.12], p=0.0323	11.28 [0.63, 200.58], p=0.0991	15 (7;183), p=0,06489
Spadek masy ciała	120 tyg.	C208 cz.2. dane NIH	3/79 (3,8)	5/81 (6,2)	0.60 [0.14, 2.60], p=0.4947	-0.02 [-0.09, 0.04], p=0.4888	0.62 [0.15, 2.49], p=0.4956	-

*zgon spowodowany zawałem mięśnia sercowego (potwierdzony sekcyjnie); \$ w publikacji źródłowej wartości zaokrąglone do pełnych liczb; # zdarzenie niepożądane prawdopodobnie związane z leczeniem; ^ punkt końcowy był oceniany w 96 tyg. obserwacji po 8 tyg. fazy leczenia, a zatem był oceniany w 104 tyg. trwania badania; ^^ W AKL wnioskodawcy OR = 0,89 (0,31; 2,57); w AKL wnioskodawcy nie wskazano istotności statystycznej otrzymanego wyniku.

Wystąpienie zgonów raportowano zarówno w pierwszej (w 104 tyg. i 120 tyg.) jak i w drugiej (w 104 tyg. i 120 tyg.) części badania C208. Nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy badanymi grupami w 104 tyg. w części pierwszej zarówno wśród chorych, którzy nie przegrali badania, jaki i w populacji uwzględniającej chorych, których utracono z badania. Różnice istotne statystycznie na niekorzyść BED wykazano w drugiej części badania w 120 tyg. zarówno wśród chorych, którzy nie przegrali badania, jaki i w populacji uwzględniającej chorych, których utracono z badania, przy czym dla zgonów podawanych wśród chorych, którzy nie przegrali udziału w badaniu istotność statystyczną uzyskano jedynie dla parametru RD (brak istotności statystycznej dla wskaźników OR, RR, NNH). Żaden ze zgonów w którejkolwiek z grup nie został uznany za związany z leczeniem przez badacza nieznanego przydziału do grup.

Zdarzenia niepożądane ogółem raportowano w cz. 1. badania C208 (w 8. tyg.) oraz w cz. 2. badania C208 (w 24. i 120 tyg.). Nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy badanymi grupami (BED vs PLC) w żadnym z punktów czasowych obserwacji.

Zdarzenia niepożądane co najmniej 3. stopnia nasilenia raportowano w cz. 1. badania C208 (w 8. tyg.) oraz w cz. 2. badania C208 (w 24. i 120 tyg.). Nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy badanymi grupami (BED vs PLC) w żadnym z punktów czasowych obserwacji.

Zdarzenia niepożądane prowadzące do całkowitego przerwania terapii BED/PLC oceniano tylko w drugiej części badania C208 (w 24. i 120. tyg.). Nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy badanymi grupami (BED vs PLC) w żadnym z punktów czasowych obserwacji.

Zdarzenia niepożądane prowadzące do przejściowego przerwania terapii BED/PLC oceniano tylko w 24. tyg. w cz. 2. badania C208. Nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy badanymi grupami (BED vs PLC).

Zdarzenia niepożądane prawdopodobnie związane ze stosowaniem BED/PLC raportowano w cz. 1. badania C208 (w 8. tyg.) oraz w cz. 2. badania C208 (w 24. i 120 tyg.). Nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy badanymi grupami (BED vs PLC) w żadnym z punktów czasowych obserwacji.

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem raportowano w 24 tyg. w cz. 2. badania C208. Nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy badanymi grupami (BED vs PLC).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego ogółem raportowano w 24 tyg. w cz. 2. badania C208. Nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy badanymi grupami (BED vs PLC).

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania ogółem, hiperurykemię oraz spadek łaknienia raportowano w 24 tyg. w cz. 2. badania C208. Nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy badanymi grupami (BED vs PLC) dla żadnego z punktów końcowych związanych z zaburzeniami metabolizmu i odżywiania.

Zaburzenia psychiczne ogółem oraz bezsenność raportowano w 24 tyg. w cz. 2. badania C208. Nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy badanymi grupami (BED vs PLC) dla żadnego z punktów końcowych.

Zaburzenia układu nerwowego ogółem, ból głowy oraz zawroty głowy raportowano w 24 tyg. w cz. 2. badania C208. Różnice istotne statystycznie na niekorzyść BED w porównaniu z PLC wykazano dla zaburzeń układu nerwowego ogółem oraz bólu głowy, przy czym istotność statystyczną dla zaburzeń układu nerwowego ogółem uzyskano jedynie dla wskaźnika RD (brak istotności statystycznej dla wskaźników OR, RR, NNH), zaś dla bólu głowy we wszystkich oszacowanych wskaźnikach. Nie wykazano różnic istotnych statystycznie dla zawrotów głowy (BED vs PLC).

Zaburzenia w obrębie oka raportowano w 24 tyg. w cz. 2. badania C208. Nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy badanymi grupami.

Zaburzenia w obrębie ucha i błędnika ogółem, głuchotę jednostronną i szum w uszach raportowano w 24 tyg. w cz. 2. badania C208. Różnice istotne statystycznie uzyskano dla punktu końcowego związanego z szumem w uszach, nie wykazano zaś istotności statystycznej dla zaburzeń w obrębie ucha i błędnika ogółem oraz dla głuchoty jednostronnej.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem oraz krwiopłucie raportowano w 24 tyg. w cz. 2. badania C208. Nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy badanymi grupami dla żadnego z punktów końcowych.

Zaburzenia żołądka i jelit ogółem, nudności, wymioty, zapalenie błony śluzowej żołądka, biegunkę oraz ból w nadbrzuszu raportowano w 24 tyg. w cz. 2. badania C208. Różnice istotną statystycznie na korzyść BED w porównaniu z PLC uzyskano jedynie dla punktu końcowego związanego z biegunką. Nie wykazano różnic istotnych statystycznie dla pozostałych punktów końcowych.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej ogółem oraz występowanie świądu raportowano w 24 tyg. w cz. 2. badania C208. Nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy badanymi grupami dla żadnego z punktów końcowych.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej ogółem oraz ból stawów raportowano w 24 tyg. w cz. 2. badania C208. Nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy badanymi grupami dla żadnego z punktów końcowych.

Zaburzenia ogólne i stanu w miejscu podania ogółem, ból w klatce piersiowej oraz zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych ogółem raportowano w 24 tyg. w cz. 2. badania C208. Nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy badanymi grupami dla żadnego z punktów końcowych.

Zaburzenia w co najmniej 3. stopniu nasilenia związane ze stosowaniem BED/PLC, obejmujące: hiperurykemię, wzrost stężenia białych krwinek, wzrost stężenia ApAT, wzrost stężenia gamma-glutamylotransferazy, wzrost stężenia AlAT, wydłużenie czasu protrombinowego, hiperglikemia oraz wzrost stężenia amylazy trzustkowej raportowano dla 120 tyg. obserwacji w cz. 2. badania C208. Nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy badanymi grupami dla żadnego z punktów końcowych.

Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem raportowano w cz. 1. badania C208 dla 8. i 120 tyg. oraz w cz. 2. badania C208 dla 24 tyg. Różnicę istotną statystycznie na niekorzyść BED wykazano dla punktu końcowego ocenianego w 24. tyg. w cz. 2. badania C208 związanego z występowaniem ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem. Istotność statystyczną wykazano jedynie dla parametru RD (brak istotności statystycznej dla parametrów OR, RR, NNH). Nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy badanymi grupami (BED vs PLC) pozostałych punktów końcowych.

Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z zakażeniami i zarażeniami pasożytniczymi raportowano w cz. 2. badania C208. Obejmowały one zarażenia i zakażenia pasożytnicze ogółem (w 24 tyg.), zapalenie oskrzeli (w 120. tyg.), zapalenie płuc (w 120. tyg.), gruźlicę płuc (w 120 tyg.), ropniaka opłucnej (w 24. i 120. tyg.), gruźlicę (w 120. tyg.). Nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy badanymi grupami dla żadnego z punktów końcowych.

Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z zaburzeniami krwi i układu chłonnego raportowano w cz. 2. badania C208 i obejmowały one: zaburzenia krwi i układu chłonnego ogółem (w 24. tyg.), niedokrwistość (w 24. i 120. tyg.) oraz powiększenie węzłów chłonnych śródpiersia (w 120. tyg.). Nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy badanymi grupami dla żadnego z punktów końcowych.

Wśród ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z zaburzeniami układu immunologicznego raportowano jedynie nadwrażliwość w 120. tyg. w cz. 2. badania C208. Nie wykazano różnicy istotnej statystycznie pomiędzy badanymi grupami.

Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z zaburzeniami metabolizmu i odżywiania raportowano w cz. 1. badania C208 i obejmowały one zaburzenia metabolizmu i odżywiania ogółem (w 8. tyg.) oraz kwasicę ketonową w 4. stopniu nasilenia (w 8. i 104. tyg.). Nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy badanymi grupami dla żadnego z punktów końcowych.

Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z zaburzeniami psychicznymi były raportowane w cz. 1. badania C208 i obejmowały zaburzenia psychiczne ogółem (w 24. tyg.) oraz myśli samobójcze (w 24. i 120 tyg.). Nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy badanymi grupami dla żadnego z punktów końcowych.

Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z zaburzeniami układu nerwowego były raportowane w cz. 1. badania C208 i obejmowały udary mózgu (w 120 tyg.) oraz porażenie połowicze (w 120. tyg.). Nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy badanymi grupami dla żadnego z punktów końcowych.

Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z zaburzeniami ucha i błędnika raportowane były w cz. 2. badania C208 i obejmowały zaburzenia ucha (w 24 tyg.) i błędnika ogółem oraz głuchotę przewodzeniową (w 24. i 120. tyg.). Nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy badanymi grupami dla żadnego z punktów końcowych.

Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z zaburzeniami układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia były raportowane: w cz. 1. badania C208 i obejmowały: zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem (w 8. tyg.), wystąpienie odmy opłucnowej w 4. stopniu nasilenia (w 8. i 104 tyg.) oraz w cz. 2. badania C208 i obejmowały: zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem (w 24. tyg.), rozstrzenie oskrzeli (w 24. tyg.), wystąpienie odmy opłucnowej (w 120. tyg.), wystąpienie krwiopłucia (w 24. oraz 120. tyg.), a także zmiany jamiste w płucach (w 120 tyg.). Nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy badanymi grupami dla żadnego z punktów końcowych ocenianych w pierwszej, jak i w drugiej części badania C208.

Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z zaburzeniami żołądka i jelit raportowano w cz. 2. badania C208 i obejmowały one ból brzucha (w 120 tyg.) oraz ostre zapalenie trzustki (w 120 tyg.). Nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy badanymi grupami dla żadnego z punktów końcowych.

Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z ciążą, porodem i okresem okołoporodowym raportowano w cz. 2. badania C208 i obejmowały one ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem (w 24. tyg.) oraz poronienia (w 24. i 120 tyg.). Nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy badanymi grupami dla żadnego z punktów końcowych.

Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z urazami, zatruciami i powikłaniami po zabiegach raportowano w 120. tyg. cz. 2. badania C208 i obejmowały one: zatrucie alkoholowe, zatrucie lekowe, złamanie kości ramiennej, złamanie miednicy oraz uszkodzenia tkanek miękkich. Nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy badanymi grupami dla żadnego z punktów końcowych.

Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z procedurami medycznymi i chirurgicznymi raportowano w 120. tyg. w cz. 2. badania C208. Nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy badanymi grupami.

Zarówno w 1. (w 104 tyg.), jak i w 2. (w 120. tyg.) części badania C208 raportowano inne niż ciężkie zdarzenia niepożądane. Zarówno w pierwszej, jak i drugiej części badania nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy badanymi grupami w odniesieniu do liczby osób, które ogólnie doświadczyły innych niż ciężkie zdarzeń niepożądanych. Dodatkowo zdarzenia te zostały podzielone na podgrupy:

- Zakażenia i zarażenia pasożytnicze raportowano zarówno w 1. jak i w 2. cz. badania C208. Obejmowały one odpowiednio:
 - w cz. 1. badania C208: infekcje (w 8. tyg.), infekcje wirusowe (w 104. tyg.), grypę (w 104. tyg.), zapalenie gardła (w 104. tyg.), zapalenie nosogardzieli (w 104. tyg.). Wyniki istotne statystycznie na korzyść BED w porównaniu z PLC uzyskano jedynie dla punktu końcowego związanego z występowaniem infekcji wirusowych w 104 tyg. badania (istotność statystyczna dla wskaźników OR i RD, brak istotności statystycznej dla wskaźnika RR oraz NNT). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic dla pozostałych punktów końcowych.
 - w cz. 2. badania C208: grypę (w 120. tyg.), zapalenie gardła (w 120. tyg.), zapalenie nosogardzieli (w 120. tyg.), zapalenie dróg moczowych (w 120. tyg.). Wyniki istotne statystycznie na niekorzyść BED w porównaniu z PLC uzyskano dla punktu końcowego oceniającego występowanie zapalenia nosogardzieli (istotność statystyczną uzyskano jedynie w odniesieniu do wskaźnika RD, nie uzyskano istotności statystycznej dla pozostałych wskaźników OR, RR oraz NNH). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic dla pozostałych punktów końcowych.
- Niedokrwistość, która była raportowana w 120. tyg. w cz. 2. badania C208. Nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy badanymi grupami (BED vs. PLC).
- Zaburzenia metabolizmu i odżywiania raportowano zarówno w 1. jak i w 2. cz. badania C208. Obejmowały one odpowiednio:
 - w cz. 1. badania C208: anoreksję (w 104 tyg.), hiperurykemię (w 8. oraz 104 tyg.). Nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy badanymi grupami (BED vs. PLC) dla żadnego z punktów końcowych.
 - w cz. 2. badania C208: anoreksję (w 124 tyg.), hiperurykemię (w 120 tyg.) oraz hipokaliemię (w 120 tyg.). Nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy badanymi grupami (BED vs. PLC) dla żadnego z punktów końcowych.
- Zaburzenia psychiczne raportowano zarówno w 1. jak i w 2. cz. badania C208. Obejmowały one odpowiednio:
 - w cz. 1. badania C208: bezsenność (w 104. tyg.). Nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy badanymi grupami (BED vs. PLC).
 - w cz. 2. badania C208: bezsenność (w 120. tyg.) oraz depresję (w 120 tyg.). Nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy badanymi grupami (BED vs. PLC) dla żadnego z punktów końcowych.
- Zaburzenia układu nerwowego raportowano zarówno w 1. jak i w 2. cz. badania C208. Obejmowały one odpowiednio:
 - w cz. 1. badania C208: zawroty głowy (w 8. i 104. tyg.) oraz ból głowy (w 8. i 104. tyg.). Nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy badanymi grupami (BED vs. PLC) dla żadnego z punktów końcowych.
 - w cz. 2. badania C208: zawroty głowy (w 120. tyg.), ból głowy (w 120 tyg.), neuropatię obwodową (w 120 tyg.) oraz parestezje (w 120 tyg.). Nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy badanymi grupami (BED vs. PLC) dla żadnego z punktów końcowych.
- Zaburzenia w obrębie oka raportowano zarówno w 1. jak i w 2. cz. badania C208. Obejmowały one odpowiednio:
 - w cz. 1. badania C208: zaburzenia w obrębie oka ogółem (w 8. tyg.). Nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy badanymi grupami (BED vs. PLC).
 - w cz. 2. badania C208: zmniejszenie ostrości widzenia (w 120. tyg.). Nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy badanymi grupami (BED vs. PLC).
- Zaburzenia ucha i błędnika raportowano zarówno w 1. jak i w 2. cz. badania C208. Obejmowały one odpowiednio:
 - w cz. 1. badania C208: głuchotę (w 104. tyg.), głuchotę jednostronną (w 8. tyg.), głuchotę obustronną (w 8., i 104 tyg. – rozbieżność pomiędzy danymi NIH i danymi z publikacji *Diacon 2012*). Nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy badanymi grupami (BED vs. PLC) dla żadnego z analizowanych punktów końcowych.
 - w cz. 2. badania C208: głuchotę (w 120. tyg.), głuchotę jednostronną (w 120. tyg.), głuchotę obustronną (w 120. tyg.), ból ucha (w 120. tyg.), szum w uszach (w 120. tyg.). Różnicę istotną statystycznie na korzyść BED w porównaniu z PLC wykazano dla punktu końcowego związanego z szumem w uszach (we wszystkich analizowanych wskaźnikach: OR, RD, RR, dla wskaźnika NNT uzyskano wartość *p-value* na granicy istotności statystycznej). Nie wykazano różnic istotnych statystycznie dla pozostałych analizowanych punktów końcowych.

- Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia raportowano zarówno w 1. jak i w 2. cz. badania C208. Obejmowały one odpowiednio:
 - w cz. 1. badania C208: krwioplucie (w 8., i 104 tyg.), ból opłucnowy (w 8. i 104. tyg.), ból w klatce piersiowej (w 8. tyg.), niekardiologiczny ból w klatce piersiowej (w 104. tyg.), ból gardła i krtani (w 8. i 104. tyg.), duszność (w 104 tyg.). Nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy badanymi grupami (BED vs. PLC) dla żadnego z analizowanych punktów końcowych.
 - w cz. 2. badania C208: krwioplucie (w 120. tyg. – rozbieżność pomiędzy danymi NIH, a danymi pochodzącymi z publikacji *Diacon 2014*), ból opłucnowy (w 120. tyg.), ból gardła i krtani (w 120. tyg.), duszność (w 120. tyg.), duszność wysiłkowa (w 120. tyg.), kaszel (w 120. tyg.) oraz wodnisty wyciek z nosa (w 120. tyg.). Różnice istotne statystycznie na niekorzyść BED w porównaniu z PLC wykazano dla duszności wysiłkowej oraz wodnistego wycieku z nosa, ale tylko dla jednego parametru – OR (brak różnic istotnych statystycznie dla następujących parametrów: RD, RR, NNH).
- Zaburzenia żołądka i jelit raportowano zarówno w 1. jak i w 2. cz. badania C208. Obejmowały one odpowiednio:
 - w cz. 1. badania C208: nudności (w 8., 104. tyg. – dane dla 104 tyg. pochodzą zarówno z raportu NIH, jak i publikacji *Diacon 2012* i różnią się między sobą), biegunka (w 8. i 104 tyg.), wymioty (w 8. i 104 tyg.), ból brzucha (w 8. i 104 tyg.), ból w nadbrzuszu (w 104. tyg.), zaparcia (w 104 tyg.), dyspepsja (w 104. tyg.). Różnice istotne statystycznie na niekorzyść BED w porównaniu z PLC uzyskano dla punktu końcowego związanego z występowaniem nudności w 104. tyg., przy czym istotność statystyczną wykazano jedynie dla parametru RD, który został oszacowany na podstawie danych pochodzących z raportu NIH (brak istotności statystycznej dla parametrów OR, RR oraz NNH). W przypadku oszacowania parametrów na podstawie danych pochodzących z publikacji *Diacon 2012* różnie istotnie statystyczne na niekorzyść BED wykazano dla parametru OR, RD i NNH. Nie wykazano istotności statystycznej dla pozostałych punktów końcowych poddanych analizie.
 - w cz. 2. badania C208: nudności (w 120. tyg.), biegunka (w 120. tyg.), wymioty (w 120. tyg.), ból brzucha (w 120. tyg.), ból w nadbrzuszu (w 120. tyg.), zaparcia (w 120. tyg.), dyspepsja (w 120. tyg.) oraz nieżyt żołądka (w 120. tyg.). Różnice istotne statystycznie na korzyść BED w porównaniu z PLC wykazano dla punktu końcowego związanego z występowaniem biegunki (istotność statystyczna dla parametrów OR, RD, RR oraz NNT) oraz dla punktu końcowego związanego z występowaniem dyspepsji (istotność statystyczna dla parametru OR, RD oraz NNT, brak istotności statystycznej dla parametru RR). Różnice istotne statystycznie na niekorzyść BED w porównaniu z PLC uzyskano dla punktu końcowego związanego z występowaniem zaparć dla parametru OR (brak istotności statystycznej dla parametru RD, RR).
- Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej raportowano zarówno w 1. jak i w 2. cz. badania C208. Obejmowały one odpowiednio:
 - w cz. 1. badania C208: trądzik (w 104. tyg. – dane pochodzą zarówno z raportu NIH i raportu *Diacon 2012* i różnią się między sobą), wysypkę (w 8. i 104. tyg.) oraz świąd (w 8. i 104. tyg.). Nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy badanymi grupami (BED vs. PLC) dla żadnego z analizowanych punktów końcowych.
 - w cz. 2. badania C208: trądzik (w 120. tyg.), wysypka (w 120. tyg.), świąd (w 120. tyg.). Nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy badanymi grupami (BED vs. PLC) dla żadnego z analizowanych punktów końcowych.
- Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej raportowano zarówno w 1., jak i w 2. cz. badania C208. Obejmowały one odpowiednio:
 - w cz. 1. badania C208: ból stawów (w 8., 104 tyg.), ból kończyn (w 8., 104 tyg. – dane dla 104 tyg. pochodzą zarówno z raportu NIH jak i publikacji *Diacon 2012* i różnią się między sobą), ból pleców (w 8., 104 tyg.), ból mięśniowo-szkieletowy (w 104 tyg.) oraz ból mięśni (w 104 tyg.). Nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy badanymi grupami (BED vs. PLC) dla żadnego z analizowanych punktów końcowych.
 - w cz. 2. badania C208: ból stawów (w 120. tyg.), ból kończyn (w 120. tyg.), ból pleców (w 120. tyg.), ból mięśniowo-szkieletowy (w 120. tyg.) oraz ból mięśni (w 120. tyg.). Nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy badanymi grupami (BED vs. PLC) dla żadnego z analizowanych punktów końcowych.
- Zaburzenia układu rozrodczego i piersi oceniano w 1 cz. Badania C208. Nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy badanymi grupami (BED vs. PLC).
- Zaburzenia ogólne i w miejsc u podania raportowano zarówno w 1. jak i w 2. cz. badania C208. Obejmowały one odpowiednio:

- w cz. 1. badania C208: ból w klatce piersiowej (w 104. tyg.), niekardiologiczny ból w klatce piersiowej (w 104. tyg.), gorączkę (w 104. tyg.). Nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy badanymi grupami (BED vs. PLC) dla żadnego z analizowanych punktów końcowych.
 - w cz. 2. badania C208: ból w klatce piersiowej (w 120. tyg.), niekardiologiczny ból w klatce piersiowej (w 120. tyg.), gorączkę (w 120. tyg.), zmęczenie (w 120. tyg.), ból w miejscu podania (w 120. tyg.) oraz ból (w 120. tyg.). Różnice istotne statystycznie na niekorzyść BED w porównaniu z PLC wykazano jedynie dla punktu końcowego związanego z występowaniem zmęczenia, przy czym istotność statystyczna dotyczyła jedynie parametru RD (brak istotności statystycznej dla parametrów OR, RR, NNH).
- o Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych raportowano zarówno w 1. jak i w 2. cz. badania C208. Obejmowały one odpowiednio:
- w cz. 1. badania C208: wzrost stężenia kwasu moczowego we krwi (w 104. tyg.). Nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy badanymi grupami (BED vs. PLC).
 - w cz. 2. badania C208: wzrost stężenia kwasu moczowego we krwi (w 120. tyg.), wzrost stężenia AIAT (w 120. tyg.), wzrost stężenia AspAT (w 120. tyg.), wzrost stężenia transaminaz (w 120. tyg.) oraz spadek masy ciała (w 120. tyg.). Różnice istotne statystycznie na niekorzyść BED w porównaniu z PLC wykazano jedynie dla punktu końcowego związanego ze wzrostem stężenia transaminaz, przy czym istotność statystyczna dotyczyła jedynie parametru OR i RD (brak istotności statystycznej dla parametrów RR oraz NNH).

Dodatkowe informacje przedstawione w badaniach w sposób opisowy:

Nie zaobserwowano znaczących klinicznych zmian dotyczących częstości pracy serca lub zmian w zapisie EKG dotyczących zespołu QRS lub odcinka PR w trakcie 8 tyg. podawania BED lub później. Zaobserwowano wzrost średniej wartości odstępu QT mierzonego z zastosowaniem formuły Friderica w obu grupach badanych w trakcie całego trwania badania i efekt ten występował częściej w grupie przyjmującej BED. Żadna z absolutnych wartości QTcF nie przekraczała 500 ms i nie zarejestrowano żadnych zdarzeń niepożądanych odnoszących się do nieprawidłowości w zapisie EKG (*Diacon 2009*).

W 24 tyg. badania C208 cz.2. średni zmiana wartości QTcF od wartości początkowej wynosiła 15.4 ms w grupie BED i 3,3 ms w grupie PLC ($p < 0,001$). Po zaprzestaniu podawania BED, wartość QTcF stopniowo malała aż do uzyskania średniego poziomu zbliżonego do wartości w grupie PLC przed 60 tyg. badania. Tylko u jednego pacjenta w grupie BED wystąpiło wydłużenie odstępu QTcF wynoszące więcej niż 500 ms (w pojedynczym punkcie czasowym), nie zarejestrowano takiego zdarzenia u żadnego pacjenta w grupie PLC. Nie zaobserwowano bezpośredniego związku pomiędzy stężeniem BED lub stężeniem metabolitów BED w osoczu krwi, a zmianami wartości QTcF. Nie raportowano żadnych klinicznie istotnych arytmii w trakcie trwania badania (*Diacon 2014*).

Poszerzona analiza bezpieczeństwa

Tabela 20. Wyniki poszerzonej analizy bezpieczeństwa (na podstawie Tab.31-37 AKL wnioskodawcy i publikacji źródłowych).

Punkt końcowy	Badanie	BED		
		n (%)	N	
Zgony				
Zgony (24 tyg.)	<i>Guglielmetti 2014</i>	1 (2,9)	35	
Zgony – wśród chorych, którzy nie przegrali udziału w badaniu	C209 – dane z raportu EMA	12 (5,2)	233	
Zgony – wszyscy chorzy z uwzględnieniem chorych utraconych z badania		16 (6,9)	233	
Ciężkie działania niepożądane				
Ciężkie działania niepożądane ogółem	24 tyg.	C209 – dane NIH	14 (6,0)	233
	120 tyg.		27 (11,6)	233
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem	24 tyg.	C209 – dane z raportu EMA	3 (1,3)	233
Nieżyt żołądka i jelit	120 tyg.	C209 – dane NIH	1 (0,4)	233
Infekcja płuc	24 tyg.	C209 – dane z raportu EMA	1 (0,4)	233
	120 tyg.	C209 – dane NIH	2 (0,9)	233
Zapalenie płuc	24 tyg.	C209 – dane z raportu EMA	1 (0,4)	233
	120 tyg.	C209 – dane NIH	2 (0,9)	233
Gruźlica	24 tyg.	C209 – dane z raportu EMA	1 (0,4)	233
	120 tyg.	C209 – dane NIH	2 (0,9)	233
Rak podstawnokomórkowy	120 tyg.	C209 – dane NIH	1 (0,4)	233
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania ogółem	24 tyg.	C209 – dane z raportu EMA	3 (1,3)	233
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania – spadek	24 tyg.	C209 – dane z raportu EMA	1 (0,4)	233

laknienia	120 tyg.	C209 – dane NIH	1 (0,4)	233
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania - odwodnienie	24 tyg.	C209 – dane z raportu EMA	1 (0,4)	233
	120 tyg.	C209 – dane NIH	1 (0,4)	233
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania – niekontrolowana cukrzyca	24 tyg.	C209 – dane z raportu EMA	1 (0,4)	233
	120 tyg.	C209 – dane NIH	1 (0,4)	233
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania - hiponatremia	24 tyg.	C209 – dane z raportu EMA	1 (0,4)	233
	120 tyg.	C209 – dane NIH	1 (0,4)	233
Zaburzenia psychiczne ogółem	24 tyg.	C209 – dane z raportu EMA	1 (0,4)	233
Zaburzenia emocjonalne	120 tyg.	C209 – dane NIH	1 (0,4)	233
Halucynacje	24 tyg.	C209 – dane z raportu EMA	1 (0,4)	233
	120 tyg.	C209 – dane NIH	1 (0,4)	233
Zaburzenia serca – niewydolność serca	120 tyg.	C209 – dane NIH	1 (0,4)	233
Zaburzenia serca – zastoinowa niewydolność serca	120 tyg.	C209 – dane NIH	1 (0,4)	233
Zaburzenia serca – serce płucna	120 tyg.	C209 – dane NIH	1 (0,4)	233
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem	24 tyg.	C209 – dane z raportu EMA	4 (1,7)	233
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia – przewlekła choroba płuc	24 tyg.	C209 – dane z raportu EMA	1 (0,4)	233
	120 tyg.	C209 – dane NIH	1 (0,4)	233
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia - duszność	24 tyg.	C209 – dane z raportu EMA	1 (0,4)	233
	120 tyg.	C209 – dane NIH	2 (0,9)	233
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia – puchlina opłucnej z odmą	24 tyg.	C209 – dane z raportu EMA	1 (0,4)	233
	120 tyg.	C209 – dane NIH	1 (0,4)	233
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia – odma opłucnowa	24 tyg.	C209 – dane z raportu EMA	1 (0,4)	233
	120 tyg.	C209 – dane NIH	3 (1,3)	233
Zaburzenia żołądka i jelit ogółem	24 tyg.	C209 – dane z raportu EMA	1 (0,4)	233
Zaburzenia żołądka i jelit – porażenna niedrożność jelit	120 tyg.	C209 – dane NIH	1 (0,4)	233
Zaburzenia żołądka i jelit – wymioty	24 tyg.	C209 – dane z raportu EMA	1 (0,4)	233
	120 tyg.	C209 – dane NIH	1 (0,4)	233
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych ogółem	24 tyg.	C209 – dane z raportu EMA	1 (0,4)	233
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych – kamica żółciowa	24 tyg.	C209 – dane z raportu EMA	1 (0,4)	233
	120 tyg.	C209 – dane NIH	1 (0,4)	233
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych – zaburzenia czynności wątroby	120 tyg.	C209 – dane NIH	1 (0,4)	233
Zaburzenia nerek i dróg moczowych ogółem	24 tyg.	C209 – dane z raportu EMA	1 (0,4)	233
Zaburzenia nerek i dróg moczowych – zaburzenia czynności nerek	24 tyg.	C209 – dane z raportu EMA	1 (0,4)	233
	120 tyg.	C209 – dane NIH	1 (0,4)	233
Zaburzenia nerek i dróg moczowych – zwężenie moczowodu	120 tyg.	C209 – dane NIH	1 (0,4)	233
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania – niepowodzenie leczenia	120 tyg.	C209 – dane NIH	1 (0,4)	233
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych ogółem	24 tyg.	C209 – dane z raportu EMA	1 (0,4)	233
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych - wahania poziomu glukozy we krwi	120 tyg.	C209 – dane NIH	1 (0,4)	233
Zespół wydłużonego odstępu QT na podstawie EKG	24 tyg.	C209 – dane z raportu EMA	1 (0,4)	233
	120 tyg.	C209 – dane NIH	1 (0,4)	233
Zabiegi chirurgiczne	120 tyg.	C209 – dane NIH	1 (0,4)	233
Działania niepożądane				
Działania niepożądane (DN) ogółem (24 tyg.)	<i>Guglielmetti 2014</i>		Liczba zdarzeń = 80	35
	C209 – dane z raportu EMA		207 (88,8)	233
DN co najmniej 3. stopnia nasilenia (24 tyg.)	C209 – dane z raportu EMA		44 (18,9)	233
DN prowadzące do całkowitego przerwania terapii BED (24 tyg.)	C209 – dane z raportu EMA		6 (2,6)	233

DN prowadzące do przejściowego przerwania terapii BED (24 tyg.)		C209 – dane z raportu EMA	4 (1,7)	233
DN prawdopodobnie związane ze stosowaniem BED (24 tyg.)		C209 – dane z raportu EMA	75 (32,2)	233
Rozwarstwienie tętnicy wieńcowej (24 tyg.)		<i>Guglielmetti 2014</i>	1 (2,9)	35
Wydłużenie odstępu QT (24 tyg.)		<i>Guglielmetti 2014</i>	3 (8,6)	35
Wydłużenie odstępu QT (> 500ms) prowadzące do przerwania leczenia BED (24 tyg.)		<i>Guglielmetti 2014</i>	2 (5,7)	35
Poziom podwyższonych enzymów wątrobowych (≥2-krotność wartości wyjściowych) (24 tyg.)		<i>Guglielmetti 2014</i>	5 (14,3)	35
Podwyższony poziom enzymów wątrobowych (≥5-krotność wartości wyjściowych) (24 tyg.)		<i>Guglielmetti 2014</i>	2 (5,7)	35
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem		C209 – dane z raportu EMA	44 (18,9)	233
Zaburzenia krwi i układu chłonnego ogółem		C209 – dane z raportu EMA	13 (5,6)	233
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania - hiperurykemia		C209 – dane z raportu EMA	32 (13,7)	233
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania – spadek łaknienia		C209 – dane z raportu EMA	9 (3,9)	233
Zaburzenia psychiczne ogółem		C209 – dane z raportu EMA	24 (10,3)	233
Bezsenna		C209 – dane z raportu EMA	13 (5,6)	233
Zaburzenia układu nerwowego ogółem		C209 – dane z raportu EMA	42 (18,0)	233
Zaburzenia układu nerwowego – ból głowy		C209 – dane z raportu EMA	20 (8,6)	233
Zaburzenia układu nerwowego – zawroty głowy		C209 – dane z raportu EMA	10 (4,3)	233
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej ogółem		C209 – dane z raportu EMA	45 (19,3)	233
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej – świąd		C209 – dane z raportu EMA	14 (6,0)	233
Zaburzenia w obrębie oka ogółem		C209 – dane z raportu EMA	26 (11,2)	233
Zaburzenia żołądka i jelit ogółem		C209 – dane z raportu EMA	72 (30,9)	233
Zaburzenia żołądka i jelit – nudności		C209 – dane z raportu EMA	25 (10,7)	233
Zaburzenia żołądka i jelit – wymioty		C209 – dane z raportu EMA	20 (8,6)	233
Zaburzenia żołądka i jelit – zapalenie żołądka		C209 – dane z raportu EMA	9 (3,9)	233
Zaburzenia żołądka i jelit – biegunka		C209 – dane z raportu EMA	18 (7,7)	233
Zaburzenia żołądka i jelit – ból w nadbrzuszu		C209 – dane z raportu EMA	3 (1,3)	233
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej ogółem		C209 – dane z raportu EMA	45 (19,3)	233
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej – ból stawów		C209 – dane z raportu EMA	14 (6,0)	233
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania ogółem		C209 – dane z raportu EMA	56 (24,0)	233
Inne niż ciężkie działania niepożądane				
Inne niż ciężkie DN ogółem	120 tyg.	C209 – dane NIH	141 (60,5)	233
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze – zapalenie nosogardzieli	120 tyg.	C209 – dane NIH	13 (5,6)	233
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania - hiperurykemia	120 tyg.	C209 – dane NIH	32 (13,7)	233
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania – hipokaliemia	120 tyg.	C209 – dane NIH	15 (6,4)	233
Zaburzenia psychiczne – bezsenność	120 tyg.	C209 – dane NIH	13 (5,6)	233
Zaburzenia układu nerwowego – zawroty głowy	120 tyg.	C209 – dane NIH	12 (5,2)	233
Zaburzenia układu nerwowego – ból głowy	120 tyg.	C209 – dane NIH	22 (9,4)	233
Zaburzenia ucha i błędnika – szumy uszne	120 tyg.	C209 – dane NIH	16 (6,9)	233
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia - krwioplucie	120 tyg.	C209 – dane NIH	12 (5,2)	233
Zaburzenia żołądka i jelit - biegunka	120 tyg.	C209 – dane NIH	21 (9,0)	233
Zaburzenia żołądka i jelit - nudności	120 tyg.	C209 – dane NIH	26 (11,2)	233
Zaburzenia żołądka i jelit - wymioty	120 tyg.	C209 – dane NIH	20 (8,6)	233
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej świąd	120 tyg.	C209 – dane NIH	14 (6,0)	233
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej – ból stawów	120 tyg.	C209 – dane NIH	29 (12,5)	233
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania – ból w miejscu wstrzyknięcia leku	120 tyg.	C209 – dane NIH	15 (6,4)	233
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych – wzrost stężenia kwasu moczowego we krwi	120 tyg.	C209 – dane NIH	16 (6,9)	233

Liczbę zgonów oceniano zarówno w retrospektywnym badaniu *Guglielmetti 2014* jak i prospektywnym badaniu C209. W badaniu *Guglielmetti 2014* odsetek zgonów wyniósł 2,9%, zaś w badaniu C209 wahała się od 5,2-6,9% w zależności od sposobu kwalifikowania wyników chorych, którzy przegrali udział w badaniu.

W badaniu C209 ciężkie działania niepożądane raportowano u 6% badanych w 24 tyg. oraz u 11,6% badanych w 120 tyg. (poszczególne typy tych działań nie przekroczyły wartości 1,3% badanych).

Działania niepożądane w badaniu C209 zarejestrowano u 88,8%. W badaniu *Guglielmetti 2014* wskazano jedynie na liczbę działań niepożądanych, która wyniosła 80 w populacji 35 chorych. Działania niepożądane co najmniej 3 stopnia oceniane w 24 tyg. badania wystąpiły u 18,9% (C209) badanych, działania niepożądane prowadzące do całkowitego przerwania terapii oceniane w 24 tyg. wystąpiły u 2,6% badanych (C209), działania niepożądane prowadzące do częściowego przerwania terapii oceniane w 24 tyg. wystąpiły u 1,7% badanych (C209), a działania niepożądane prawdopodobnie związane ze stosowaniem BED oceniane w 24 tyg. wystąpiły u 32,2% badanych (C209).

Działania niepożądane, które zarejestrowano u więcej niż 10% chorych obejmowały: podwyższony poziom enzymów wątrobowych (≥ 2 -krotność wartości wyjściowych) (*Guglielmetti 2014*), zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem (C209), hiperurykemię (C209), zaburzenia psychiczne ogółem (C209), zaburzenia układu nerwowego ogółem (C209), zaburzenia skóry i tkanki podskórnej ogółem (C209), zaburzenia w obrębie oka ogółem (C209), zaburzenia w obrębie żołądka i jelit ogółem (C209), nudności (C209), zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej ogółem (C209), a także zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (C209).

Działania niepożądane inne niż ciężkie, które zarejestrowano u więcej niż 10% chorych obejmowały: inne niż ciężkie działania niepożądane ogółem (C209), hipokaliemie (C209), nudności (C209), ból stawów (C209).

Działania niepożądane wymienione w charakterystyce produktu leczniczego Sirturo:

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi (> 10,0% pacjentów) stwierdzonymi podczas leczenia produktem Sirturo były: nudności, wymioty, ból stawów, ból głowy, zawroty głowy.

3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

W wyniku przeszukania stron internetowych instytucji zajmujących się oceną bezpieczeństwa (URPL, EMA i FDA) analityk Agencji nie odnalazł żadnych komunikatów bezpieczeństwa, które nie zostały przedstawione przez wnioskodawcę. Nie odnalazł również żadnych nowych komunikatów, które mogły pojawić się po złożeniu wniosku.

Ocena bezpieczeństwa na podstawie komunikatów FDA:

W dokumencie FDA z 2013 roku zamieszczono informację, że na podstawie badań klinicznych w grupie chorych otrzymujących Sirturo w porównaniu do PLC zaobserwowano wzrost ryzyka zgonów. W związku z tym stosowanie leku Sirturo jest dozwolone jedynie w przypadku, gdy nie można zastosować innego skutecznego leczenia. Zamieszczono również informacje wskazujące, że stosowanie leku Sirturo może wiązać się z wydłużeniem odstępu QT. Dodatkowo może dochodzić do wydłużenia odstępu QT przy skojarzonym przyjmowaniu leku Sirturo razem z lekami wydłużającymi odstęp QT.¹

Dodatkowe dane pochodzące z raportu okresowego dotyczącego oceny stosunku korzyści do ryzyka (ang. Periodic Benefit-Risk Evaluation Report ; PBRER):

W AKL wnioskodawcy zostały przedstawione również dane pochodzące z okresowego raportu dotyczącego oceny stosunku korzyści do ryzyka dla produktu leczniczego Sirturo, który obejmuje okres od 28.12.2012 r. do 05.09.2014 r.

Wyniki raportu wskazują, że działania niepożądane, jakie odnotowano w praktyce klinicznej oraz badaniach obserwacyjnych po wprowadzeniu bedakiliny do obrotu, były zbieżne z tymi występującymi w czasie trwania badań klinicznych. Jedynym działaniem, które wystąpiło u więcej niż jednego lub dwóch chorych był zespół wydłużonego odstępu QT.

¹ Lek Sirturo posiada tzw. *black box*.

3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej

Celem analizy klinicznej przedstawionej przez wnioskodawcę była ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania bedakiliny w leczeniu wielolekoopornej gruźlicy płuc.

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego literatury odnaleziono 1 badanie kliniczne, składające się z dwóch części, które umożliwiły przeprowadzenie bezpośredniego porównania interwencji wnioskowanej (BED) z PLC u pacjentów z wielolekooporną postacią gruźlicy (MDR-TB) (C208 cz.1. – publikacje *Diacon 2009*, *Diacon 2012*, dane z raportu EMA 2013 oraz C208 cz. 2. – publikacje *Diacon 2014*, dane NIH oraz dane z raportu EMA 2013). W analizie skuteczności praktycznej uwzględniono dwa badania – jedno badanie retrospektywne, jednoramienne *Guglielmetti 2014* oraz jedno badanie prospektywne jednoramienne C209.

W ramach analizy klinicznej wnioskodawcy przeprowadzono jedynie jakościową syntezę wyników. Przeprowadzenie analizy ilościowej względem wybranego komparatora nie było możliwe w części dotyczącej skuteczności i bezpieczeństwa, ze względu na różne czasy stosowania BED (w 1. cz. badania C208 pacjenci otrzymywali BED/PLC przez 8 tyg., zaś w 2. cz. badania C208 przez 24 tyg.).

Głównym ograniczeniem analizy klinicznej wnioskodawcy był brak możliwości wykonania meta analizy oraz niska wiarygodność zewnętrzna włączonych do analizy badań (ze względu na charakterystykę populacji pacjentów).

Komentarz analityka:

Analiza kliniczna wnioskodawcy została przygotowana zgodnie z wytycznymi AOTMiT. Na potrzeby weryfikacji analizy klinicznej wnioskodawcy, przeprowadzono wyszukiwanie aktualizacyjno-kontrolne publikacji, w ramach którego nie zidentyfikowano badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu, które nie zostały opisane w analizach wnioskodawcy. W analizie klinicznej poprawnie ekstrahowano wyniki. Różnice w obliczeniach pomiędzy AKL wnioskodawcy, a niniejszą AWA uzyskano w odniesieniu do jednego punktu końcowego ocenianego w 120 tyg. w cz. 2. badania C208: inne niż ciężkie zdarzenia niepożądane – zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia. Uzyskano inne oszacowanie parametru OR, mimo to uzyskanie innych wyników nie wpływa na wnioskowanie statystyczne.

Ponadto w AKL wnioskodawcy prawidłowo oszacowano wartości parametru OR dla dwóch punktów końcowych sklasyfikowanych jako inne niż ciężkie działania niepożądane: duszność wysiłkowa w 120. tyg. oraz wodnisty wyciek z nosa w 120. tyg., a oszacowane wartości wskazywały na istotność statystyczną wyniku. Autorzy AKL wnioskodawcy nie uznali jednak wyników za istotne statystycznie, gdyż przyjmowali, że wyniki dotyczące konkretnego punktu końcowego były istotne statystycznie jedynie w przypadku uzyskania istotności statystycznej dla parametru RD. Analitycy Agencji przyjęli założenie, że jeśli przynajmniej jeden z oszacowanych parametrów (OR, RD, RR) wykazywał istotność statystyczną, wyniki były traktowane jako istotne statystycznie i szacowano wartość parametru NNT/NNH. Należy zwrócić uwagę, że pozostałe parametry oszacowane dla tych punktów końcowych (RD, RR) nie wskazywały istotności statystycznej otrzymanych wyników, nie wykazano również istotności statystycznej dla oszacowanego parametru NNH.

Ze względu na rozbieżności pomiędzy liczebnością zdarzeń niepożądanych raportowanych dla 104 tyg. trwania 1. cz. badania C208 uzyskano inne oszacowania parametrów dla następujących, innych niż ciężkie zdarzeń niepożądanych: głuchota obustronna, krwiotłucie, nudności, trądzik, ból kończyn. Rozbieżności te wpływały na istotność statystyczną wyników. W niniejszej AWA wyniki ostatecznie traktowano jako istotne statystycznie, jeśli przynajmniej jeden z oszacowanych parametrów (OR, RD, RR) wykazywał istotność statystyczną. Przy takim założeniu ww. rozbieżności nie wpływały na wnioskowanie o istotności statystycznej.

W odniesieniu do pozostałych punktów końcowych dokonano prawidłowych obliczeń i prawidłowo wyciągnięto wnioski.

W wyniku przeprowadzonej analizy skuteczności klinicznej stwierdzono istotną statystycznie przewagę BED nad PLC w populacji osób z wielolekooporną postacią gruźlicy (MDR-TB) w przypadku następujących analizowanych punktów końcowych: uzyskanie konwersji posiewu płwociny w populacji chorych, którzy przerwali leczenie i zostali zakwalifikowani jako niezyskujący ujemnego wyniku posiewu w 8. tyg. (cz. 1. badania C208), 24. tyg. (cz.2. C208) i 120 tyg. (cz. 2. C208), uzyskanie konwersji posiewu płwociny w populacji chorych ze szczepem bakterii opornym jedynie na izoniazyd i ryfampicynę, którzy przerwali leczenie i kwalifikowani byli jako niezyskujący ujemnego wyniku posiewu w 120. tyg. (cz.2. C208), uzyskanie konwersji posiewu płwociny w populacji chorych ze szczepem bakterii opornym na pirazynamid, którzy przerwali leczenie i zostali zakwalifikowani jako niezyskujący ujemnego wyniku posiewu w 120. tyg. (cz. 2. C208), częstość wyleczenia w 120. tyg.

(cz. 2 C208), czas do konwersji posiewu płwociny w populacji chorych, którzy przerwali leczenie i zostali zakwalifikowani jako nieuzyskujący ujemnego wyniku posiewu w 8. tyg. (cz.1. C208) , 24. tyg. (cz.1. i 2. C208) i 72. tyg. (cz. 2. C208), czas do konwersji posiewu płwociny w populacji chorych, którzy przerwali leczenie i zostali zakwalifikowani wg wyniku jaki uzyskali podczas ostatniej wizyty kontrolnej w 24. tyg. (cz. 1. i 2. badania C208).

Nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy porównywanymi grupami (BED vs PLC) dla następujących punktów końcowych: uzyskanie konwersji posiewu płwociny w populacji chorych, którzy przerwali leczenie i zostali zakwalifikowani jako nieuzyskujący ujemnego wyniku posiewu w 24. tyg. (cz.1. C208), 72. tyg. (cz.2. C208) i 104 tyg. (cz.1. C208), uzyskanie konwersji posiewu płwociny w populacji chorych, którzy przerwali leczenie i zostali zakwalifikowani wg wyniku jaki uzyskali podczas ostatniej wizyty kontrolnej w 24. tyg. (cz. 1. C208) i w 104. tyg. (cz. 1. C208), uzyskanie konwersji posiewu płwociny w populacji chorych z typem gruźlicy pre-XDR, gdzie chorzy, którzy przerwali leczenie zakwalifikowani zostali jako nieuzyskujący ujemnego wyniku posiewu w 120. tyg. (cz. 2. C208), uzyskanie konwersji posiewu płwociny w populacji chorych ze szczepem bakterii wrażliwym na pirazynamid, gdzie chorzy, którzy przerwali leczenie zakwalifikowani zostali jako nieuzyskujący ujemnego wyniku posiewu w 120. tyg. (cz. 2. C208).

W odniesieniu do następujących punktów końcowych ocenianych w populacji osób cierpiących na gruźlicę wielolekooporną nie było możliwości porównania interwencji ze względu na sposób przedstawienia danych w publikacjach źródłowych: uzyskanie konwersji rozmazu płwociny. W publikacji źródłowej wskazano, iż w trakcie 8-tygodniowego czasu trwania leczenia mediana logarytmu dziesiętnego jednostek tworzących kolonie uległa szybszej redukcji w grupie BED w porównaniu z PLC we wszystkich punktach pomiaru.

W badaniu *Guglielmetti 2014* mediana czasu do konwersji posiewu płwociny wyniosła 85 dni (w 24 tyg.) zaś w badaniu C209 (w 24. tyg.) 57 dni w populacji, gdzie chorzy, którzy przerwali leczeni zostali zakwalifikowani jako nieuzyskujący ujemnego wyniku. Uzyskanie konwersji posiewu płwociny w badaniu *Guglielmetti 2014* uzyskano u 72,4% chorych w 12 tyg. leczenia i u 96,6% chorych w 24 tyg. leczenia. W badaniu *Guglielmetti 2014* podano ponadto informacje, iż istotny wpływ na skrócenie czasu do konwersji posiewu płwociny miało stosowanie fluorochinolonów (ofloksacyna lub moxyflokscacyna) w ramach terapii podstawowej ($p=0,02$) w czasie 3-miesięcznego okresu obserwacji), natomiast istotnie statystyczny wpływ na wydłużenie czasu miało współistniejące zakażenie wirusowym zapaleniem wątroby typu C, obecność jam w pęcherzykach płucnych oraz stosowanie terapii zawierającej imipenem lub amoksycylinę z kwasem klawulonowym oraz obustronne zakażenie płuc. Nie wykazano wpływu stosowania pirazynamidu, etambutolu, dożylnych leków II linii, etionamidu, cykloseryny, PSA, leczenia chirurgicznego na wydłużenie/skrócenie czasu do uzyskania konwersji posiewu płwociny. Nie wykazano również wpływu wieku ≥ 40 lat lub wskaźnika BMI $<18,5$ kg/m² na wydłużenie/skrócenie czasu do uzyskania konwersji posiewu płwociny. W badaniu *Guglielmetti 2014* oceniano również czas do konwersji rozmazu płwociny (w 24 tyg.) – mediana wyniosła 92 dni. Konwersję rozmazu płwociny uzyskano u 48,3% chorych w 12 tyg. badania i 69,0% chorych w 24 tyg.

W wyniku przeprowadzonej analizy bezpieczeństwa stwierdzono istotną statystycznie różnicę na niekorzyść BED w porównaniu do PLC w populacji osób z wielolekooporną postacią gruźlicy (MDR-TB) w przypadku następujących analizowanych punktów końcowych: zgony w populacji chorych, którzy nie przegrali udziału w badaniu w 120 tyg. (cz.2. C208), zgony w populacji, w której uwzględniono chorych utraconych z badania w 120. tyg. (cz.2. C208), zaburzenia układu nerwowego ogółem w 24 tyg. (cz. 2. C208), ból głowy w 24 tyg. (cz. 2. C208), ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem w 24 tyg. (cz.2. C208), inne niż ciężkie zdarzenia niepożądane, takie jak: zapalenie nosogardzieli w 120 tyg. (cz.2. C208) duszność wysiłkowa w 120 tyg. (cz.2. C208), wodnisty wyciek z nosa (cz.2. C208), nudności w 8 i 104 tyg. (cz.1. C208), zaparcia w 120 tyg. (cz.2. C208), zmęczenie w 120 tyg. (cz. 2. C208), wzrost stężenia transaminaz w 120 tyg. (cz.2. C208).

W wyniku przeprowadzonej analizy bezpieczeństwa stwierdzono istotną statystycznie przewagę BED nad PLC w populacji osób z wielolekooporną postacią gruźlicy (MDR-TB) w przypadku następujących analizowanych punktów końcowych: szum w uszach w 24 tyg. (cz. 2. C208), biegunka w 120 tyg. (cz. 2. C208) oraz innych niż ciężkie zdarzeń niepożądanych, takich jak: infekcje wirusowe w 104 tyg. (cz.1. C208), szum w uszach w 120 tyg. (cz.2. C208), biegunka i dyspepsja w 120 tyg. (cz.2. C208).

Nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy porównywanymi grupami (BED vs PLC) dla następujących punktów końcowych: zgony w populacji chorych, którzy nie przegrali udziału w badaniu w 104 tyg. (cz.1. C208), zgony w populacji, w której uwzględniono chorych utraconych z badania w 104. tyg. (cz.1. C208), zdarzenia niepożądane ogółem w 8. tyg. (cz.1. C208), w 24 i 120 tyg. (cz. 2 C208), zdarzenia niepożądane w co najmniej 3. stopniu nasilenia w 8 tyg. (cz.1. C208), w 24 i 120 tyg.

(cz. 2. C208), zdarzenia niepożądane prowadzące do całkowitego przerwania terapii BED/PLC w 24 i 120 tyg. (cz. 2. C208), zdarzenia niepożądane prowadzące do przejściowego przerwania terapii BED/PLC w 24 tyg. (cz.2. C208), zdarzenia niepożądane prawdopodobnie związane ze stosowaniem BED/PLC w 8 tyg. (cz.1. C208), w 24 i 120 tyg. (cz. 2. C208), zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem w 24 tyg. (cz.2. C208), zaburzenia krwi i układu chłonnego w 24 tyg. (cz. 2. C208), zaburzenia metabolizmu i odżywiania ogółem w 24 tyg. (cz. 2. C208), hiperurykemia w 24 tyg. (cz. 2. C208), spadek łaknienia w 24 tyg. (cz. 2. C208), zaburzenia psychiczne ogółem w 24 tyg. (cz. 2. C208), bezsenność w 24 tyg. (cz. 2. C208), zawroty głowy w 24 tyg. (cz. 2. C208), zaburzenia w obrębie oka ogółem w 24 tyg. (cz. 2. C208), zaburzenia w obrębie ucha i błędnika ogółem w 24 tyg. (cz. 2. C208), głuchota jednostronna w 24 tyg. (cz. 2. C208), zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem w 24 tyg. (cz. 2. C208), krwioplucie w 24 tyg. (cz. 2. C208), zaburzenia żołądka i jelit ogółem w 24 tyg. (cz. 2. C208), nudności w 24 tyg. (cz. 2. C208), wymioty w 24 tyg. (cz. 2. C208), zapalenie błony śluzowej żołądka w 24 tyg. (cz. 2. C208), ból w nadbrzuchu w 24 tyg. (cz. 2. C208), zaburzenia skóry i tkanki podskórnej ogółem w 24 tyg. (cz. 2. C208), świąd w 24 tyg. (cz. 2. C208), zaburzenia mięśniowo-szkieletowe w 24 tyg. (cz. 2. C208), ból stawów w 24 tyg. (cz. 2. C208), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania ogółem w 24 tyg. (cz. 2. C208), ból w klatce piersiowej w 24 tyg., zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych ogółem w 24 tyg. (cz. 2. C208).

Nie wykazano również różnic istotnych statystycznie pomiędzy porównywanymi grupami (BED vs PLC) dla następujących zdarzeń niepożądanych w co najmniej 3 stopniu nasilenia: hiperurykemia, wzrost stężenia białych krwinek, wzrost stężenia AspAT, wzrost stężenia gamma-glutamylotransferazy, wzrost stężenia AlAT, wydłużenie czasu protrombinowego, hipoglikemia, wzrost stężenia amylazy trzustkowej w 120 tyg. (cz.2 C208).

Nie wykazano również różnic istotnych statystycznie pomiędzy porównywanymi grupami (BED vs PLC) dla następujących ciężkich zdarzeń niepożądanych: ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem w 8 tyg. (cz.1. C208) i w 120 tyg. (cz.2. C208), zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem w 24 tyg. (cz. 2. C208), zapalenie oskrzeli w 120 tyg. (cz. 2. C208), zapalenie płuc w 120 tyg. (cz. 2. C208), gruźlica płuc w 120 tyg. (cz. 2. C208), ropniak opłucnej w 24 i 120 tyg. (cz. 2. C208), gruźlica (cz. 2. C208), zaburzenia krwi i układu chłonnego ogółem w 24 tyg. (cz. 2. C208), niedokrwistość w 24 i 120 tyg. (cz. 2. C208), powiększenie węzłów chłonnych śródpiersia w 120 tyg. (cz. 2. C208), nadwrażliwość układu immunologicznego w 120 tyg. (cz. 2. C208), zaburzenia metabolizmu i odżywiania ogółem w 8 tyg. (cz. 1. C208), kwasica ketonowa w 4 stopniu nasilenia w 8 i 104 tyg. (cz. 1. C208), zaburzenia psychiczne ogółem w 24 tyg. i myśli samobójcze w 24 i 120 tyg. (cz. 2. C208), udar mózgu i porażenie połowicze w 120 tyg. (cz. 2. C208), zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem w 8 tyg. (cz. 1. C208) i 24 tyg. (cz. 2. C208), odma opłucnowa w 4 stopniu nasilenia w 8 i 104 tyg. (cz. 1. C208), rozstrzenie oskrzeli w 24 tyg. (cz. 2. C208), odma opłucnowa w 120 tyg. (cz. 2. C208), krwioplucie w 24 i 120 tyg. (cz. 2. C208), zmiany jamiste w płucach w 120 tyg. (cz. 2. C208), ból brzucha i ostre zapalenie trzustki w 24 tyg. (cz. 2. C208), ciężkie zdarzenia niepożądane związane z ciążą, porodem i okresem okołoporodowym ogółem w 24 tyg. (cz. 2. C208) poronienia w 24 i 120 tyg. (cz. 2. C208), zatrucie alkoholowe, zatrucie lekowe, złamanie kości ramiennej, złamanie miednicy, uszkodzenia tkanek miękkich w 120 tyg. (cz. 2. C208), zabiegi chirurgiczne w 120 tyg. (cz. 2. C208).

Nie wykazano również różnic istotnych statystycznie pomiędzy porównywanymi grupami (BED vs PLC) dla następujących, innych niż ciężkie zdarzeń niepożądanych: inne niż ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem w 104 tyg. (cz.1. C208) i w 120 tyg. (cz.2. C208), infekcje w 8 tyg. (cz.1. C208), grypa w 104 tyg. (cz.1. C208) i 120 tyg. (cz.2. C208), zapalenie gardła w 104 tyg. (cz.1. C208) i 120 tyg. (cz.2. C208), zapalenie nosogardzieli w 104 tyg. (cz.1. C208), zapalenie dróg moczowych w 120 tyg. (cz.2. C208), niedokrwistość w 120 tyg. (cz.2. C208), anoreksja w 104 tyg. (cz.1. C208) i w 120 tyg. (cz.2. C208), hiperurykemia w 8 i 104 tyg. (cz.1. C208) i w 120 tyg. (cz.2. C208), hipokaliemia w 120 tyg. (cz.2. C208), bezsenność w 104 tyg. (cz.1. C208) i w 120 tyg. (cz.2. C208), depresja w 120 tyg. (cz.2. C208), zawroty głowy w 8 i 104 tyg. (cz.1. C208) i w 120 tyg. (cz.2. C208), ból głowy w 8 i 104 tyg. (cz.1. C208) i w 120 tyg. (cz.2. C208), neuropatia obwodowa i parestezje w 120 tyg. (cz.2. C208), zaburzenia w obrębie oka ogółem w 8 tyg. (cz.1. C208), zmniejszona ostrość widzenia w 120 tyg. (cz. 2. C208), głuchota w 104 tyg. (cz.1. C208) i 120 tyg. (cz.2. C208), głuchota jednostronna w 8 tyg. (cz.1. C208) i 120 tyg. (cz.2. C208), głuchota obustronna w 8 i 104 tyg. (cz.1. C208) i w 120 tyg. (cz.2. C208), ból ucha w 102 tyg. (cz.2. C208), krwioplucie w 8 i 104 tyg. (cz.1. C208) i w 120 tyg. (cz.2. C208), ból opłucnowy w 8 i 104 tyg. (cz.1. C208) i w 120 tyg. (cz.2. C208), ból w klatce piersiowej w 8 tyg. (cz.1. C208), niekardiologiczny ból w klatce piersiowej w 104 tyg. (cz.1. C208), ból gardła i krtani w 8 i 104 tyg. (cz.1. C208) i w 120 tyg. (cz.2. C208), duszność w 104 tyg. (cz.1. C208) i w 120 tyg. (cz.2. C208), kaszel w 120 tyg. (cz.2. C208), nudności w 120 tyg. (cz.2. C208), biegunka w 8 i 104 tyg. (cz.1. C208), wymioty w 8 i 104 tyg. (cz.1. C208) i w 120 tyg. (cz.2. C208), ból brzucha

w 8 i 104 tyg. (cz.1. C208) i w 120 tyg. (cz.2. C208), ból w nadbrzuszu w 8 tyg. (cz.1. C208) i w 120 tyg. (cz.2. C208), zaparcia 104 tyg. (cz.1. C208), dyspepsja w 104 tyg. (cz.1 C208), nieżyt żołądka w 120 tyg. (cz.2. C208), trądzik w 104 tyg. (cz.1. C208) i w 120 tyg. (cz.2. C208), wysypka w 8 i 104 tyg. (cz.1. C208) i w 120 tyg. (cz.2. C208), świąd w 8 i 104 tyg. (cz.1. C208) i w 120 tyg. (cz.2. C208), ból stawów w 8 i 104 tyg. (cz.1. C208) i w 120 tyg. (cz.2. C208), ból kończyn w 8 i 104 tyg. (cz.1. C208) i w 120 tyg. (cz.2. C208), ból pleców w 8 i 104 tyg. (cz.1. C208) i w 120 tyg. (cz.2. C208), ból mięśniowo szkieletowy i ból mięśni w 104 tyg. (cz.1. C208) i w 120 tyg. (cz.2. C208), zaburzenia układu rozrodczego i piersi w 8 tyg. (cz.1. C208), ból w klatce piersiowej w 104 tyg. (cz.1. C208) i w 120 tyg. (cz.2. C208), niekardiologiczny ból w klatce piersiowej w 104 tyg. (cz.1. C208) i w 120 tyg. (cz.2. C208), gorączka w 104 tyg. (cz.1. C208) i w 120 tyg. (cz.2. C208), ból w miejscu podania i ból w 120 tyg. (cz.2. C208), wzrost stężenia kwasu moczowego we krwi, wzrost stężenia AlAT, wzrost stężenia AspAT oraz spadek masy ciała w 120 tyg. (cz. 2. C208).

W badaniach bez grupy kontrolnej włączonych do poszerzonej analizy bezpieczeństwa odsetek zgonów wyniósł 2,9% w badaniu *Guglielmetti 2014* oraz wahał się 5,2-6,9% (w zależności od sposobu kwalifikowania wyników chorych, którzy przegrali udział w badaniu) w badaniu C209. W badaniu C209 ciężkie działania niepożądane raportowano u 6% badanych w 24 tyg. oraz u 11,6% badanych w 120 tyg. (poszczególne typy tych działań niepożądanych nie przekroczyły wartości 1,3% badanych). W badaniu C209 działania niepożądane obserwowano u 88,8%. Natomiast w 24 tyg. tego badania wystąpiły działania niepożądane co najmniej 3 stopnia u 18,9% badanych, działania niepożądane prowadzące do całkowitego przerwania terapii u 2,6% badanych oraz do częściowego przerwania terapii u 1,7% badanych, a działania niepożądane prawdopodobnie związane ze stosowaniem BED u 32,2% badanych. W badaniu *Guglielmetti 2014* wskazano jedynie na liczbę zdarzeń niepożądanych, która wyniosła 80 w populacji 35 chorych. Ponadto działaniami niepożądanymi raportowanymi u >10% pacjentów były: podwyższony poziom enzymów wątrobowych (≥ 2 -krotność wartości wyjściowych) (*Guglielmetti 2014*), zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem, hiperurykemia, zaburzenia psychiczne ogółem, zaburzenia układu nerwowego ogółem, zaburzenia skóry i tkanki podskórnej ogółem, zaburzenia w obrębie oka ogółem, zaburzenia w obrębie żołądka i jelit ogółem, nudności, zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej ogółem, a także zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (C209). Działania niepożądane inne niż ciężkie, które zarejestrowano u więcej niż 10% chorych, obejmowały: inne niż ciężkie działania niepożądane ogółem, hipokaliemia, nudności, ból stawów (C209).

W odniesieniu do badań włączonych do dodatkowej analizy bezpieczeństwa można stwierdzić, iż raportowane działania niepożądane są zbieżne z tymi wymienionymi w ChPL Sirturo.

Według dokumentu FDA z 2013 roku na podstawie badań klinicznych w grupie chorych otrzymujących Sirturo w porównaniu do PLC zaobserwowano wzrost ryzyka zgonów. W związku z tym stosowanie tego leku jest dozwolone jedynie w przypadku, gdy nie można zastosować innego skutecznego leczenia. Podawanie produktu Sirturo może wiązać się z wydłużeniem odstępu QT, szczególnie gdy przyjmowany jest razem z innymi lekami wydłużającymi odstęp QT. Nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania wnioskowanej technologii na stronach EMA oraz URPL.

4. Ocena analizy ekonomicznej

4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

W analizie ekonomicznej (AE) wnioskodawcy wykonano przegląd systematyczny analiz ekonomicznych oceniających opłacalność wnioskowanej technologii medycznej. Przeszukano bazę: Medline, Embase, Cochrane, CEAR w dniu 17.11.2014 r. Kryteria selekcji obejmowały analizę kosztów efektywności, kosztów użyteczności lub minimalizacji kosztów dotyczących bedakiliny w porównaniu z podstawowym schematem leków przeciwgruźliczych, o składzie i dawkowaniu dobieranym indywidualnie dla dorosłego chorego na MDR-TB. Wyszukiwano publikacje w języku polskim, angielskim, niemieckim, francuskim.

Ostatecznie do AE wnioskodawcy włączono 2 analizy ekonomiczne w formie abstraktów konferencyjnych: Wolfson 2014a i Wolfson 2014b. W trakcie weryfikacji analityka Agencji nie odnaleziono innych analiz ekonomicznych², natomiast odnaleziono pełen tekst publikacji (Wolfson 2015) dla abstraktu Wolfson 2014b.

² W odnalezionej analizie ekonomicznej WHO 2013 efekty zdrowotne wyrażono w DALY, a nie w określonych w ustawie o refundacji jednostkach LY.

Tabela 21. Opublikowane analizy ekonomiczne [wg AE wnioskodawcy i publikacji źródłowych].

Badanie	Kraj	Porównania	Metodyka	Wyniki/Wnioski
Wolfson 2014a <u>Źródła finansowania:</u> nie podano.	Niemcy	bedakilina + podstawowy schemat leczenia vs podstawowy schemat leczenia (pirazynamid, etambutol, amikacyna, lewo- lub moksyflokscacyna, terizondyna lub protionamid)	Populacja: MDR-TB (n=65) i XDR-TB (n=10). Analiza: użyteczności kosztów (model kohortowy Markowa). Perspektywa: płatn ka publicznego. Horyzont czasowy: 10 lat. Źródło danych o skuteczności: TMC207-C208. Źródło danych o kosztach: niemiecki wykaz leków. Dyskontowanie: 3%.	W scenariuszu podstawowym terapia skojarzona z bedakiliną w porównaniu do podstawowego leczenia w kohorcie: • pacjentów z MDR-TB była: nieznacznie droższa (inkrementalne koszty 228 663 €) oraz lepsza (inkrementalny QALY: 67,87 i LYG: 68,11). ICUR wyniósł 3 369 €/QALY, a ICER – 3 357 €/LYG. • pacjentów z XDR-TB była droższa (inkrementalne koszty 311 167 €) i lepsza (inkrementalny QALY: 8,5 i LYG 8,9). ICUR wyniósł: 19 218 €/QALY, a ICER=18 367 €/LYG. Analiza wykazała, że oceniana technologia medyczna z wysokim prawdopodobieństwem jest opłacalna (86% dla 31 000 €/QALY i 82% dla prognozy NICE: 25 300 €/QALY).
Wolfson 2014b (Wolfson 2015) <u>Źródła finansowania:</u> Janssen Pharmaceutical Companies of Johnson and Johnson	Wielka Brytania	bedakilina + podstawowy schemat leczenia vs podstawowy schemat leczenia (co najmniej 3 leki przeciwgruźlicze)	Populacja: nowo zdiagnozowani MDR-TB (N=20). Analiza: użyteczności kosztów (model kohortowy Markowa). Perspektywa płatnika publicznego i ubezpieczyciela. Horyzont czasowy: 10 lat. Źródło danych o skuteczności: TMC207. Źródło danych o kosztach: brytyjski wykaz leków. Dyskontowanie: 3,5%.	Dodanie bedakiliny do podstawowego schematu wykazywało oszczędności (11 434 £) i dodatkowe QALY (1,14) na pacjenta z MDR-TB, w związku z czym technologia ta zdominowała podstawowy schemat leczenia. Analiza probabilistyczna wskazała, że oceniana technologia medyczna jest opłacalna (96% dla 20 000 £/QALY i 99% dla 50 000£/QALY), powodowała ona także spadek kosztów/dominację w 81% probabilistycznych symulacji. W całym horyzoncie czasowym bedakilina przyczyniła się do skrócenia czasu hospitalizacji, co kompensowało koszt tej substancji czynnej.

W dwóch odnalezionych analizach ekonomicznych przeprowadzono analizę kosztów użyteczności w celu porównania bedakiliny dodanej do podstawowego schematu leczenia z podstawowym schematem leczenia w populacji pacjentów z MDR-TB i dodatkowo w jednej z nich z XDR-TB. Obie analizy wykonano w 10 letnim horyzoncie czasowym, aby uwzględnić najważniejsze przyszłe konsekwencje leczenia bedakiliną. W obu publikacjach przyjęto głównie perspektywę płatnika publicznego. Analizy oparto na innych danych kosztowych (właściwych dla krajów, dla których były przeprowadzane) oraz innych danych dotyczących skuteczności (TMC207 lub TMC207-C208). Ponadto różniły się one stopą dyskontową (3% lub 3,5%). Tylko w jednej publikacji podano dokładne dane o użyteczności, oszacowane na podstawie informacji z badań dotyczących pacjentów leczonych na gruźlicę w Wielkiej Brytanii oraz jakości życia dla generalnej populacji w Wielkiej Brytanii. Wyniki analizy Wolfson 2014a wskazały na opłacalność ocenianej technologii medycznej, natomiast analizy Wolfson 2014 b (2015) na jej dominację nad podstawowym schematem leczenia. W obu analizach probabilistyczna analiza wrażliwości pokazała wysokie prawdopodobieństwo opłacalności ocenianej technologii medycznej (82-99%, w zależności od przyjętego prognozy opłacalności).

4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem AE wnioskodawcy było określenie opłacalności stosowania w Polsce bedakiliny (Sirturo) jako elementu odpowiedniego skojarzonego schematu leczenia dorosłych chorych na wielolekooporna gruźlicę płuc, finansowanego w ramach uzgodnionego programu lekowego.

Technika analityczna

Analizę wykonano techniką kosztów-użyteczności oraz dodatkowo kosztów-konsekwencji.

Porównywane interwencje

W analizie porównano bedakilinę w skojarzeniu ze schematem podstawowym (w skojarzeniu, co najmniej z 3 produktami leczniczymi, na które wyizolowany od chorego patogen wykazał wrażliwość *in vitro*) z komparatorem, tj. podstawowym schematem leków przeciwgruźliczych, o składzie i dawkowaniu dobieranym indywidualnie dla chorego.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny) oraz z perspektywy wspólnej: płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (pacjent). Perspektywa wspólna, jest tożsama z perspektywą NFZ, ponieważ pacjent nie dopłaca do leczenia.

Horyzont czasowy

Analizę wykonano w dwudziestoletnim horyzoncie czasowym.

Dyskontowanie

W analizie przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla efektów zdrowotnych.

Koszty

W analizie w celu oceny obciążenia finansowego związanego z chorobą uwzględniono koszty bezpośrednie medyczne (wyłącznie kategorie kosztów różniących), tj. koszty bedakiliny, koszty hospitalizacji.

Pozostałe kategorie kosztów bezpośrednich: koszt podania leku, koszt kwalifikacji chorego do programu lekowego, koszt monitorowania i oceny skuteczności leczenia oraz koszt leczenia zdarzeń i działań niepożądanych uznano za nieróżniące zaliczając je do kategorii kosztów hospitalizacji.

Model

Analizę przeprowadzono w oparciu o model Markowa wnioskodawcy, który w zakresie kosztów i komparatora dostosowano do warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia. Jest to model niejednorodny, w którym macierz prawdopodobieństw przejścia nie jest stała, lecz zależy od czasu, jaki minął od rozpoczęcia leczenia chorego. Wnioskodawca uznał, że taki typ modelu będzie bardziej wiarygodny, gdyż na podstawie danych z badania C208 stwierdzono, że prawdopodobieństwo konwersji posiewu płwociny nie jest stałe w czasie. Model wykonano w programie MS Excel 2013.

W modelu uwzględniono cztery stany:

1. BRAK KONWERSJI,
2. KONWERSJA,
3. KONIEC LECZENIA,
4. ZGON.

Stanem początkowym jest stan BRAK KONWERSJI, w którym chory może pozostać do momentu wystąpienia konwersji posiewu płwociny (wówczas przechodzi do stanu KONWERSJA) lub do śmierci (wówczas przechodzi do stanu ZGON). Stan KONWERSJA charakteryzuje się uzyskaniem przez chorego kolejno dwóch ujemnych wyników w posiewach płwociny. Chory z tego stanu może przenieść się do stanów KONIEC LECZENIA oraz ZGON. Stan KONIEC LECZENIA występuje, gdy chorzy znajdowali się przez nieprzerwane 13 miesięcy w stanie KONWERSJA. Chory w tym stanie uznawany jest za wyleczonego i nie jest dłużej hospitalizowany. Z tego stanu można przejść wyłącznie do stanu ZGON. Stanem końcowym (pochłaniającym) w modelu jest stan ZGON. Do stanu tego mogą przejść chorzy ze wszystkich innych stanów, tj. z BRAK KONWERSJI, KONWERSJA oraz KONIEC LECZENIA.

Leczenie w modelu uwzględnione jest niezależnie od stanu, w którym znajduje się chory. Wynika to z faktu, że chorzy na MDR-TB w Polsce leczeni są w szpitalu, gdzie personel szpitalny odpowiednio reaguje na wszystkie zmiany w stanie zdrowia chorego. Chorzy znajdujący się w stanach BRAK KONWERSJI, KONWERSJA są hospitalizowani i otrzymują leczenie indywidualnie dobrane przez lekarza. W ramieniu BED+ShP terapia dodana z wykorzystaniem bedakiliny jest podawana tylko przez 6 pierwszych cykli (w trakcie fazy intensywnej leczenia gruźlicy).

Zmiana pomiędzy stanami zachodzić mogła w cyklach miesięcznych 4-tygodniowych (co odpowiada długości jednego cyklu podawania leków w analizowanych schematach leczenia). Zdarzenia, takie jak zgon, mogły nastąpić w dowolnym momencie poza końcem miesiąca. Aby to uwzględnić, w modelu zastosowano korektę połowy cyklu.

Tabela 22. Kluczowe parametry modelu wnioskodawcy [wg tab. 5-8 AE wnioskodawcy].

Parametr	Wartość	Źródło
Prawdopodobieństwa przejść w modelu Markowa		
KONWERSJA – stała (SD)		Dane wnioskodawcy z badania C208 (wykorzystano rozkład log-normalny)

zgonu	BRAK KONWERSJI	1,30%	Tiemersma 2011 (wykorzystano rozkład wykładniczy)
	KONWERSJA	0,18%	
	KONIEC LECZENIA – na cykl	0,10% (wiek 53-57); 0,14% (wiek 58-62); 0,20% (wiek 63-67); 0,27% (wiek 68-72)	Dane GUS: tablice trwania życia dla 2012 r. i prognoza ludności na lata 2008-2035, publikacja Korzeniowska-Koseła 2013
Koszty [PLN]			
Cena zbytu netto bedakiliny			Dane wnioskodawcy
Koszt hospitalizacji w cyklu		7 280	Zarządzenie nr 89/2013/DSOZ Prezesa NFZ
Użyteczności			
BRAK KONWERSJI		0,4016	badanie Kitt kraisak 2012 (jakość życia chorych na gruźlicę) i Golicki 2010 (jakość życia populacji generalnej w Polsce)
KONWERSJA		0,6929	
KONIEC LECZENIA		0,7874	
ZGON		0,0000	Założenie wnioskodawcy
Inne			
Dawkowanie bedakiliny		400 mg/dzień, codziennie, tygodnie 1-2, 200 mg/dzień, 3 razy w tygodniu, tygodnie 3-24.	ChPL Sirturo
Długość hospitalizacji po konwersji posiewu płwociny		13 miesięcy	Szczekliak 2012

Walidacja

Wnioskodawca poinformował o przeprowadzeniu walidacji wewnętrznej oraz konwergencji. Nie przeprowadzono walidacji zewnętrznej.

Ograniczenia według wnioskodawcy

- efekty zdrowotne modelowano poza horyzont czasowy badań klinicznych, co wiąże się z niepewnością,
- modelowanie prawdopodobieństwa konwersji posiewu płwociny wykonano w oparciu o oszacowania parametrów funkcji rozkładu log-normalnego dostarczone przez wnioskodawcę,
- użyteczności stanów zdrowia oszacowano na podstawie danych z badania Kittikraisak 2012 i Golicki 2010. Badanie Kittikraisak 2012 dotyczyło jakości życia mierzonej kwestionariuszem EQ-5D wśród populacji tajskiej z gruźlicą i/lub HIV (n=222). W modelu przyjęto, że jakość życia w stanie BRAK KONWERSJI będzie odpowiadała jakości życia subpopulacji pacjentów z MDR-TB, którzy otrzymywali leczenie MDR-TB (n=11), a w stanie KONWERSJA – chorych na MDR-TB lub z lekowrażliwą gruźlicą płuc wyleczonych lub z zakończonym leczeniem (n=32). „Stan KONIEC LECZENIA otrzymał wagę 1. Następnie wszystkie wartości pomnożono przez jakość życia w populacji generalnej w kohorcie 53-latków w Polsce określoną na podstawie publikacji Golicki 2010 równą 0,79. Oznacza to, że osoby w stanie KONIEC LECZENIA mają ostatecznie jakość życia taką jak osoby w populacji generalnej.”
- założono, że prawdopodobieństwo zgonu jest stałe w zależności tylko od stanu, w którym znajduje się chory. Takie postępowanie przyjęto w celu uproszczenia modelowania oraz dlatego, że przeżycie chorych nie należało do głównych punktów końcowych ocenianych w ramach badania C208 (zgonu uwzględnione były w analizie bezpieczeństwa, a nie skuteczności i nie były one związane ze stosowaniem BED).

Analiza wrażliwości

W ramach analizy przeprowadzono analizę wrażliwości w zakresie parametrów związanych z największym błędem oszacowania lub największą niepewnością.

4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 23. Ocena metodyki analizy ekonomicznej.

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	Brak uwag.
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	Komparator został scharakteryzowany bez wskazania jakie substancje czynne wchodzi lub mogą wchodzić w jego skład. Nie ma to jednak większego znaczenia, ponieważ koszty komparatora zawierają się w kosztach hospitalizacji.
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	Brak uwag.
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Brak uwag.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Brak uwag.
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Brak uwag.
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	Brak uwag.
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	Brak uwag.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Brak uwag.
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	TAK	Wykazano dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej w porównaniu do komparatora.
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywotnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	TAK	W analizie przyjęto dwudziestoletni horyzont czasowy, który pozwala na uwzględnienie istotnych różnic między wynkami i kosztami porównywanych technologii.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	Brak uwag.
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	NIE	W AE wnioskodawcy nieuwzględnione kategorie kosztów bezpośrednich (koszt podania leku, koszt kwalifikacji chorego do programu lekowego, koszt monitorowania i oceny skuteczności leczenia oraz koszt leczenia zdarzeń i działań niepożądanych) uznano za nieróżniące zaliczając je do kategorii kosztów hospitalizacji. Analityk Agencji w oparciu o zarządzenie NFZ 27/2012/DGL i rozporządzenie MZ ws leczenia szpitalnego uznał takie podejście za zasadne.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	W AE wnioskodawcy podano, że danych dotyczących jakości życia szukano jedynie w bazie PubMed. Analityk Agencji przeprowadził wyszukiwanie własne w bazach Embase i Cochrane, jednak nie odnalazł innych badań, właściwych dla danego problemu zdrowotnego.
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	?	Użyteczność stanów zdrowia oszacowano, m.in. w oparciu o dane dotyczące jakości życia w populacji z MDR-TB/lekooporną gruźlicą płuc w Tajlandii (Kittikraisak 2012). W związku z czym wyniki dla tej populacji mogą nie odzwierciedlać jakości życia w populacji polskiej we wnioskowanym wskazaniu. Ponadto ww. badanie związane było z ograniczeniami,

		<p>np.: brakiem losowości/systematyczności we włączaniu pacjentów, brakiem osiągnięcia zamierzonej liczby pacjentów w grupie z MDR-TB, w związku z czym wyniki dla tej subpopulacji należy interpretować z ostrożnością, pacjentów nie stratyfikowano na podstawie m kroskopijnego rozmazu płwociny (niektórzy pacjenci mogli doświadczyć konwersji do czasu oceny; jakość życia może być inna u pacjentów z pozytywnym i negatywnym rozmazem).</p> <p>W celu obliczenia użyteczności łączono ze sobą dane dotyczące jakości życia osób w różnym wieku. W publikacja Kittikraisak 2012 byli to pacjenci z medianą wieku 40 lat (35-47), natomiast z publikacji Golicki 2010 zaczerpnięto dane dotyczące jakości życia populacji generalnej w Polsce w wieku 53 lat.</p>
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?*	NIE	Brak uwag.

* - parametry jakości określono na podst. kontrolnej listy pytań stosowanej w raportach ERG dla NICE (modyfikacja własna Agencji)

** - nie dotyczy struktury i danych wejściowych do modelu (wyniki oceny modelu zostały przedstawione w kolejnym rozdziale AW).

4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

W Agencji przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu, poprzez co najmniej:

- sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu,
- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w kalkulatorze z wartościami zawartymi w opisie AE wnioskodawcy,
- sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym,
- sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące efektów klinicznych i użyteczności są zgodne z deklarowanymi źródłami.

W wyniku wykonanej walidacji wewnętrznej nie odnaleziono większych błędów w modelu, niż te przedstawione poniżej.

W AE wnioskodawcy odnaleziono błędy w ekstrakcji danych z badania Tiemersma 2011, co wpływało na szacowanie odsetka chorych na gruźlicę płuc umierających na miesiąc – 1,28% (95% CI: 1,35%-1,22%) w porównaniu z analizą podstawową – 1,30% (95% CI: 1,33%-1,23%). Zmiana niniejszego parametru nie powodowała zmiany wnioskowania w porównaniu z analizą podstawową ani analizą wrażliwości wnioskodawcy (technologia dominowała nad komparatorem).

W modelu nie wzięto pod uwagę utraty pacjentów z okresu obserwacji, ani nie testowano wyższej śmiertelności w ramieniu bedakaliny na podstawie badania C208. Należy mieć na uwadze, że w publikacji Wolfson 2015 uwzględnienie wskaźnika zgonu z tego badania w analizie wrażliwości powodowało, że oceniana technologia była mniej skuteczna i mniej kosztowna (ICUR=12 289 £/QALY; próg opłacalności to 20 000-30 000 £/QALY), czyli stawała się technologią nieopłacalną. Wnioskodawca nie testował w swoim modelu powyższego parametru, w związku z czym nie wiadomo jaki miałby on wpływ na wyniki analizy.

Należy mieć na uwadze, że w modelu po okresie równym 20 lat (horyzont czasowy analizy) odsetek chorych w stanie BRAK KONWERSJI (ci którzy nie wyzdrowieli) wyniósł 0,4% w ramieniu BED oraz 0,9% w ramieniu PLC. Odsetki chorych w stanie KONIEC LECZENIA i ZGON wyniosły odpowiednio: ok. 47% i 52% w ramieniu BED oraz ok. 35% i 64% w ramieniu PLC. Należy zauważyć, że różnice w jakości życia i kosztach zależą głównie od liczby chorych w stanie BRAK KONWERSJI, gdyż decyduje to o długości leczenia. Odsetki te są zbliżone, co oznacza, że jakość życia i koszty w dłuższych horyzontach czasowym w obu ramionach nie będą się istotnie różniły.

4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 24. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych dla porównania bedakiliny+schemat podstawowy ze schematem podstawowym w 20 letnim horyzoncie czasowym [wg tab. 9 AE wnioskodawcy].

Efekty zdrowotne	BED	PLC
Liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY)	7,51	5,90

Tabela 25. Zestawienie kosztów dla porównania porównania bedakiliny+schemat podstawowy ze schematem podstawowym w 20 letnim horyzoncie czasowym [wg tab. 9 AE wnioskodawcy].

Kategoria kosztów	BED	PLC
Perspektywa NFZ = perspektywa wspólna		
Koszt leku		0,00
Koszt hospitalizacji	179 563,82	249 520,88
Koszty łączne		

Tabela 26. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy [wg tab. 10 AE wnioskodawcy].

Parametr	BED vs PLC
Różnica wyników zdrowotnych [QALY]	1,61
Perspektywa NFZ = perspektywa wspólna	
Różnica kosztów [PLN]	
ICUR [PLN/QALYG]	Dominujący

Zastosowanie u chorych bedakiliny dodanej do schematu podstawowego zamiast samego schematu podstawowego związane jest z zyskaniem 1,61 roku życia w pełnym zdrowiu oraz niższymi kosztami [redacted] PLN z perspektywy płatnika publicznego tożsamej z perspektywą wspólną. Niższe koszty inkrementalne wynikają z różnic w kosztach hospitalizacji, które kompensują koszt bedakiliny. Tym samym wnioskowana technologia stała się interwencją dominującą zarówno z perspektywy NFZ, jak i wspólnej.

4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

AKL wnioskodawcy zawiera RCT dowodzące wyższości leku w skojarzeniu ze schematem podstawowym nad schematem podstawowym, czyli technologią medyczną dotychczas refundowaną w danym wskazaniu, w związku z czym nie zachodzą okoliczności wskazane w art. 13 ust. 3. Ustawy o refundacji.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej i progu opłacalności wynoszącym **119 577 PLN** cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Sirturo wynosi **239 607,62 PLN**.

4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 27. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – parametry, których zmiana powoduje zmianę wniosku z analizy [wg tab. 12-13, 15 AE wnioskodawcy].

Zmieniony parametr	Wartość w analizie wrażliwości	Źródło	ICUR/ICER* [zł/(QA)LYG]	Względna zmiana w stosunku do ICUR w analizie podstawowej [%]	Cena progowa zbytu netto dla danego ICUR [PLN/opakowanie]
Stopa dyskonta	5% dla kosztów i wyników zdrowotnych	Polskie wytyczne HTA	dominujący	nie dotyczy	219 032,89
	0% dla kosztów i wyników zdrowotnych		dominujący	nie dotyczy	322 307,56

	0% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów		dominujący	nie dotyczy	306 570,44
Jakość życia (brak konwersji)	min: 0,39	Kitt kraisak 2012	dominujący	nie dotyczy	249 813,91
	max: 0,73		dominujący	nie dotyczy	220 896,07
Jakość życia (konwersja)	min: 0,67		dominujący	nie dotyczy	236 048,09
	max: 1,00		dominujący	nie dotyczy	241 641,63
Odsetek chorych umierających na miesiąc (ujemny posiew płwociny)	min: 0,15%	Tiemersma 2011	dominujący	nie dotyczy	240 392,38
	max: 0,21%		dominujący	nie dotyczy	238 745,02
Odsetek chorych umierających na miesiąc (dodatni posiew płwociny)	min: 1,23%		dominujący	nie dotyczy	239 622,38
	max: 1,33%		dominujący	nie dotyczy	239 607,76
Czas do konwersji posiewu płwociny (HR)	min: █████	Dane wnioskodawcy z badania C208	█████	█████	█████
	max: █████		█████	█████	█████
Wzrost śmiertelności (HR), MDR-TB vs. TB	max: 1,81	Liu 2011	9 431,69	nie dotyczy	236 896,69
Wiek początkowy chorego uwzględnionego w modelu	min: 33	Badanie C208	dominujący	nie dotyczy	266 179,32
Długość hospitalizacji po konwersji posiewu płwociny	max: 26	Założenie wnioskodawcy	2 700,82	nie dotyczy	219 612,65
Parametr funkcji prawdopodobieństwa konwersji posiewu płwociny-tygodnie 0-8 (stała β)	█████	Dane wnioskodawcy z badania C208	█████	█████	█████
	█████		█████	█████	█████
Parametr funkcji prawdopodobieństwa konwersji posiewu płwociny-tygodnie 0-8 (odchylenie standardowe σ)	█████		█████	█████	█████
	█████		█████	█████	█████
Parametr funkcji prawdopodobieństwa konwersji posiewu płwociny-tygodnie 8-24 (stała β)	█████		█████	█████	█████
	█████		█████	█████	█████
Parametr funkcji prawdopodobieństwa konwersji posiewu płwociny-tygodnie 8-24 (odchylenie standardowe σ)	█████		█████	█████	█████
	█████		█████	█████	█████
Parametr funkcji prawdopodobieństwa konwersji posiewu płwociny-tygodnie 24+ (stała β)	█████		█████	█████	█████
	█████		█████	█████	█████
Parametr funkcji prawdopodobieństwa konwersji posiewu płwociny-tygodnie 24+ (odchylenie standardowe σ)	█████		█████	█████	█████
	█████		█████	█████	█████

Analiza wrażliwości wnioskodawcy wykazała, że największy wpływ na wyniki analizy miały parametry dotyczące krótszego czasu do konwersji płwociny, wyższej śmiertelności oraz dłuższej hospitalizacji po konwersji posiewu płwociny w porównaniu z analizą podstawową. Przy zmianie wartości powyższych parametrów bedakilina dodana do schematu podstawowego w porównaniu ze schematem podstawowym, przestawała być technologią dominującą, ale była technologią opłacalną.

4.5.4. Obliczenia własne Agencji

W związku z brakiem odnalezienia błędów w modelu wnioskodawcy oraz przeprowadzeniem przez wnioskodawcę analizy wrażliwości, w której testowano główne wartości parametrów, nie przeprowadzono obliczeń własnych Agencji.

4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

Celem AE wnioskodawcy było określenie opłacalności stosowania w Polsce bedakiliny (Sirturo) jako elementu odpowiedniego skojarzonego schematu leczenia dorosłych chorych na wielolekooporną gruźlicę płuc, finansowanego w ramach uzgodnionego programu lekowego.

Analizę wykonano techniką kosztów-użyteczności oraz dodatkowo kosztów-konsekwencji z perspektywy NFZ i wspólnej w dwudziestoletnim horyzoncie czasowym. Uwzględniono w niej koszty leku Sirturo oraz hospitalizacji. W analizie porównano bedakilinę w skojarzeniu ze schematem podstawowym (składającym się co najmniej 3 produktów leczniczych) z podstawowym schematem leków przeciwgruźliczych dobieranym indywidualnie dla chorego.

Wyniki podstawowej analizy ekonomicznej wnioskodawcy wskazały, że zastąpienie indywidualnie dobranego podstawowego schematu leczenia przez schemat leczenia z bedakiliną będzie związane z zyskaniem dodatkowego QALY (1,61) oraz niższymi kosztami () z perspektywy NFZ, tożsamej z perspektywą wspólną. Niższe koszty inkrementalne wynikają z różnic w kosztach hospitalizacji, które kompensują koszt bedakiliny. Tym samym wnioskowana technologia zdominowała komparator z obu perspektyw. Cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Sirturo wyniosła 239 607,62 PLN, przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej wnioskodawcy i aktualnym progu opłacalności (119 577 PLN/QALY). Wyniki analizy wrażliwości wskazały, że oceniana technologia medyczna była dominująca lub opłacalna w stosunku do komparatora.

5. Ocena analizy wpływu na budżet

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia było oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych Sirturo (bedakiliny) jako elementu odpowiedniego skojarzonego schematu leczenia dorosłych chorych na wielolekooporną gruźlicę płuc.

Populacja i wielkość sprzedaży

Populację docelową dla technologii wnioskowanej zdefiniowano na podstawie odnalezionych źródeł danych: publikacji Korzeniewska-Koseła 2013, Korzeniewska-Koseła 2014. Dane te dotyczyły liczby pacjentów leczonych z powodu MDR-TB w latach 2011-2013. W scenariuszu podstawowym wzięta została pod uwagę średnia liczba pacjentów z lat 2011-2013. Założono, że wszyscy pacjenci z wnioskowanym wskazaniem będą przyjmować lek Sirturo.

Perspektywa

Analiza została przeprowadzona z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ).

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy, obejmujący okres od września 2015 roku do sierpnia 2017 roku.

Kluczowe założenia

W scenariuszu istniejącym lek Sirturo nie jest refundowany we wnioskowanym wskazaniu, a w scenariuszu nowym zostaje objęty refundacją. Finansowanie innych leków pozostaje bez zmian w scenariuszu nowym w porównaniu do scenariusza istniejącego. Lek Sirturo nie będzie zastępował innych leków, a stanie się kolejną opcją terapeutyczną.

„W analizie uwzględniono, że technologia wnioskowana finansowana będzie w ramach odrębnej grupy limitowej. Podstawę limitu w tej grupie limitowej stanowić będzie Sirturo (opakowanie 188 tabl.) w związku z tym, że będzie jedynym lekiem w nowej grupie limitowej.”

Założono, że liczba populacji uwzględniona w analizie reprezentuje chorych w wieku ponad 18 lat, zarówno chorych, u których potwierdzono posiewem płwociny MDR-TB po raz pierwszy, jak i z nawrotem oraz gruźliczym zajęciem płuc.

„W analizie założono, że koszty diagnostyki, monitorowania oraz podania leku oraz działań niepożądanych rozliczane są w ramach hospitalizacji.

W obliczeniach uwzględniono, długość hospitalizacji po uzyskaniu konwersji posiewu płwociny odpowiadającą długości fazy wyjąłwiającej w leczeniu MDR-TB równą 13 miesięcy zgodnie z Szczeklik 2012.”

Koszty

W analizie uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztów bezpośrednich medycznych:

- koszty leku bedakiliny;
- koszty hospitalizacji (na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ 89/2013/DSOZ oraz Informatora o umowach NFZ)

Ograniczenia według wnioskodawcy

„Koszty wyznaczono w oparciu wyniki dotyczące skuteczności i przeżycia chorych pochodzące z modelu zastosowanego w Analizie ekonomicznej. Wiąże się z tym niepewność wynikająca z parametrów przyjętych w Analizie ekonomicznej oraz danych od Zamawiającego. Parametry te jednak testowane były w ramach analizy wrażliwości. Należy przy tym zaznaczyć, że ze względu na ekstrapolację danych z badania C208 poza horyzont obserwacji, krzywe prawdopodobieństw wykorzystane w modelu mogą wygasać wolniej niż ma to miejsce w rzeczywistości, co skutkuje zawyżeniem kosztów w późniejszych latach leczenia. W niniejszej analizie uwzględniono jednakże wszystkie koszty wynikające z hospitalizacji chorych nowo zdiagnozowanych w okresie od września 2015 do sierpnia 2017, tj. koszty pierwszego, drugiego oraz trzeciego roku leczenia, co jest spójne z podejściem zastosowanym w Analizie ekonomicznej.

Dodatkowo przyjęto, że przeciętny rok trwa dokładnie 364 dni (w analizie ekonomicznej uwzględniono bowiem 13 cykli 28 dniowych w roku w celu uproszczenia obliczeń w modelu).”

Analiza scenariuszy skrajnych

W wariantach skrajnych rozpatrywanym parametrem była populacja chorych, u których wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją. W wariantcie minimalnym założono, że będzie to 35 osób, a w wariantcie maksymalnym 44, co stanowiło odpowiednio minimalną i maksymalną liczbę leczonych z powodu MDR-TB z lat 2011-2013.

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 28. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	Według autorów BIA wnioskodawcy: „uzasadnieniem przyjęcia takiego horyzontu czasowego jest wskazanie przez eksperta klinicznego, że po rozpoczęciu refundacji wnioskowanej technologii medycznej będzie ona stosowana u wszystkich chorych z MDR-TB (lek jest innowacyjny i jego udział po rozpoczęciu refundacji będzie stabilny; dodatkowo czas leczenia – faza intensywna oraz faza wyjąłwiająca trwają ok. 2 lat, a więc 2 – letni horyzont czasowy obejmie pełny cykl leczenia).”
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	TAK	-

Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	Nie dotyczy	Brak danych na podstawie, których można byłoby się odnieść do niniejszego pytania.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Lek miałby być dostępny w ramach programu lekowego, zatem bezpłatne wydawanie leku pacjentom jest zgodne z zapisami art. 14 ustawy o refundacji.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	NIE	Wnioskodawca założył, że lek Sirturo utworzy nową grupę limitową. Takie założenie nie jest zgodne z art. 15 ust. 3 pkt 1, ponieważ drogą podania czy postać farmaceutyczna wnioskowanej technologii nie ma wpływu na dodatkowy efekt zdrowotny. Mimo to można uznać, że założenie wnioskodawcy jest poprawne, ponieważ nie są także spełnione okoliczności odnośnie włączenia wnioskowanego leku do istniejącej grupy limitowej zgodnie z art. 15 ust. 2 (lek ma inną nazwę międzynarodową, działanie terapeutyczne czy mechanizm działania, co też wpływa na inną skuteczność niż obecnie refundowane leki, we wskazaniach szerszych – gruźlica, w tym również wielolekooporna niż wnioskowane).
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	NIE	-
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	Nie dotyczy	-
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	NIE	-
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	NIE	-

W Agencji przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu poprzez:

- sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu,
- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w kalkulatorze z wartościami zawartymi w opisie BIA wnioskodawcy,
- sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym.

W wyniku przeprowadzonej walidacji wewnętrznej modelu nie odnaleziono błędów.

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Tabela 29. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej.

Populacja	Roczna liczba pacjentów
Pacjenci, u których może być stosowany wnioskowany lek	40
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	Rok 1: 40 Rok 2: 40
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku negatywnego rozpatrzenia wniosku (sc. istniejący)	Rok 1: 0 Rok 2: 0
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego	Rok 1: 40

rozpatrzenia wniosku (sc. nowy)	Rok 2: 40
---------------------------------	-----------

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego, ankietowanego przez Agencję: „W Polsce każdego roku gruźlica wielolekooporna rozpoznawana jest u około 30-40 chorych. Ponieważ, zgodnie z zaleceniami Światowej Organizacji Zdrowia i Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc leczenie gruźlicy typu MDR-TB jest długotrwałe, trwa około dwóch lat, liczba chorych leczonych w ciągu roku może sięgać 50-60 osób.”

Prezentowane poniżej wyniki zostały oparte o liczbę chorych oszacowanych w oparciu o dane epidemiologiczne.

Tabela 30. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz istniejący [wg modelu finansowego wnioskodawcy].

Kategoria kosztów	wrzesień-grudzień 2015	styczeń-grudzień 2016	styczeń-sierpień 2017
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych			
Koszt bedakiliny	0	0	0
Koszt hospitalizacji	1 178 161,36	5 636 199,97	4 605 924,27
ŁĄCZNIE	1 178 161,36	5 636 199,97	4 605 924,27

Tabela 31. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz nowy [wg modelu finansowego wnioskodawcy].

Kategoria kosztów	wrzesień-grudzień 2015	styczeń-grudzień 2016	styczeń-sierpień 2017
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych			
Koszt bedakiliny			
Koszt hospitalizacji	1 193 332,24	5 018 820,35	3 779 736,42
ŁĄCZNIE			

Tabela 32. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – wariant podstawowy [wg tab. 9 BIA wnioskodawcy].

Kategoria kosztów	wrzesień-grudzień 2015	styczeń-grudzień 2016	styczeń-sierpień 2017
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych			
Koszt bedakiliny			
Koszt hospitalizacji	+15 170,87	-617 379,61	-826 187,85
ŁĄCZNIE			

Finansowanie leku Sirturo będzie wiązało się z dodatkowymi kosztami z perspektywy NFZ w wysokości [] PLN w okresie wrzesień-grudzień 2015 roku, [] PLN w 2016 roku oraz [] PLN w okresie styczeń-sierpień 2017 roku. Oszczędności w przypadku hospitalizacji wynikają z wyższej skuteczności terapii z dodaniem leku Sirturo, a co za tym idzie mniejszej liczbie osób hospitalizowanych w drugim roku.

Tabela 33. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – warianty skrajne [wg tab. 9 BIA wnioskodawcy].

	Kategoria kosztów	wrzesień-grudzień 2015	styczeń-grudzień 2016	styczeń-sierpień 2017
WARIANT MINIMALNY	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych			
	Koszt bedakiliny			
	Koszt hospitalizacji	+13 274,51	-540 207,16	-722 914,37
	ŁĄCZNIE			
WARIANT MAKSYMALNY	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych			
	Koszt bedakiliny			
	Koszt hospitalizacji	+16 687,96	-679 117,57	-908 806,64
	ŁĄCZNIE			

Analiza scenariusz skrajnych wskazuje na to, że finansowanie leku Sirturo będzie wiązało się z dodatkowymi kosztami z perspektywy NFZ od [] PLN do [] PLN w okresie wrzesień-grudzień 2015 roku, od [] PLN do [] PLN w roku 2016 oraz od [] PLN do [] PLN w okresie styczeń-sierpień 2017 roku.

Tabela 34. Wyniki analizy wpływu na budżet – analiza wrażliwości [wg tab. 11 BIA wnioskodawcy].

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Wartość parametru z analizy wrażliwości	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych									
			Wynik inkrementalny (mln PLN) wariant minimalny			Wynik inkrementalny (mln PLN) wariant prawdopodobny			Wynik inkrementalny (mln PLN) wariant maksymalny			
			IX-XII 2015	2016	I-VIII 2017	IX-XII 2015	2016	I-VIII 2017	IX-XII 2015	2016	I-VIII 2017	
Wartość z analizy podstawowej												
Udziały w rynku	100%	50%										
Odsetek chorych umierających na miesiąc (ujemny posiew płwociny)	0,18%	0,15%										
	0,18%	0,21%										
Odsetek chorych umierających na miesiąc (dodatni posiew płwociny)	1,30 %	1,23%										
	1,30 %	1,33%										
Czas do konwersji posiewu płwociny (HR)	2,44											
	2,44											
Wzrost śmiertelności (HR), MDR-TB vs. TB	1,00	1,00										
	1,00	1,81										
Długość hospitalizacji po konwersji posiewu płwociny	13	26										
Parametr funkcji prawdopodobieństwa konwersji posiewu płwociny-tygodnie 0-8 (stała β)	4,99											
	4,99											
Parametr funkcji prawdopodobieństwa konwersji posiewu płwociny-tygodnie 0-8 (odchylenie standardowe σ)	0,73											
	0,73											
Parametr funkcji prawdopodobieństwa konwersji posiewu płwociny-tygodnie 8-24 (stała β)	5,68											
	5,68											
Parametr funkcji prawdopodobieństwa konwersji posiewu płwociny-tygodnie 8-24 (odchylenie standardowe σ)	1,90											
	1,90											
Parametr funkcji prawdopodobieństwa konwersji posiewu płwociny-tygodnie 24+ (stała β)	8,28											
	8,28											
Parametr funkcji prawdopodobieństwa konwersji posiewu płwociny-tygodnie 24+ (odchylenie standardowe σ)	2,70											
	2,70											

W analizie wrażliwości największy wpływ na zmianę ilościowych wyników analizy podstawowej miał: udział w rynku produktu leczniczego Sirturo – 50%, który powodował zmniejszanie dodatkowych kosztów do [redacted] w dwuletnim horyzoncie czasowym oraz długość hospitalizacji po konwersji posiewu płwociny – 26 miesięcy, który podnosił dodatkowe koszty do [redacted] w dwuletnim horyzoncie czasowym w porównaniu do wydatków w scenariuszu podstawowym wynoszących [redacted] PLN w dwuletnim horyzoncie czasowym.

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

W związku z brakiem odnalezienia błędów w modelu wnioskodawcy oraz testowaniem w analizie wrażliwości istotnych wartości parametrów nie przeprowadzono obliczeń własnych Agencji.

5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia było oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych Sirturo (bedakiliny) jako elementu odpowiedniego skojarzonego schematu leczenia dorosłych chorych na wielolekooporną gruźlicę płuc. Analiza została przeprowadzona z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) w 2-letnim horyzoncie czasowym.

Zgodnie z wynikami analizy podstawowej finansowanie leku Sirturo będzie wiązało się z dodatkowymi kosztami z perspektywy NFZ w wysokości [redacted] PLN w okresie wrzesień-grudzień 2015 roku, [redacted] PLN w 2016 roku oraz [redacted] w okresie styczeń-sierpień 2017 roku.

Zgodnie z wynikami scenariuszy skrajnych wartości te mieszczą się w przedziałach od [redacted] PLN do [redacted] PLN w okresie wrzesień-grudzień 2015 roku, od [redacted] PLN do [redacted] PLN w roku 2016 oraz od [redacted] PLN do [redacted] PLN w okresie styczeń-sierpień 2017 roku.

6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Zarówno ekspert kliniczny, ankietowany przez Agencję, jak i analitycy Agencji, nie zgłaszają uwag do projektu programu lekowego.

Jeżeli chodzi o umieszczenie w kryteriach wyłączenia z programu lekowego w pkt. 5 – przekroczenia stężenia całkowitej bilirubiny o 2 razy powyżej górnej granicy normy, wydaje się, że powyższy zapis jest zasadny.

Zarówno w wytycznych WHO 2014, jak i CDC 2013 poinformowano, że leczenie bedakiliną powinno być przerwane, m.in. w przypadku zwiększenia poziomu aminotransferaz z towarzyszącym całkowitym zwiększeniem bilirubiny o więcej niż 2 razy powyżej górnej granicy normy.

W związku z powyższym Agencja proponuje rozważenie dostosowania powyższego zapisu z projektu programu lekowego do zapisów z ww. wytycznych praktyki klinicznej.

8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Celem analizy racjonalizacyjnej (AR) wnioskodawcy było przedstawienie rozwiązania, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków finansowych płatnika publicznego w wysokości odpowiadającej dodatkowym kosztom finansowania bedakiliny we wnioskowanym wskazaniu w kolejnych latach analizy.

Rozwiązanie polega na utworzeniu wspólnej grupy limitowej, w której znalazłyby się leki Baraclude, Viread oraz Hepsera. Według autorów AR wnioskodawcy leki te „spełniają kryteria kwalifikacji do wspólnej grupy limitowej, o której mowa w art. 15 ust 2 Ustawy o refundacji ze względu na:

- zgodność wskazań i przeznaczeń, określoną na podstawie charakterystyk produktów leczniczych,
- podobną skuteczność i profil bezpieczeństwa – zgodnie z Analizą Weryfikacyjną AOTM przeprowadzoną dla produktu Viread.”

W analizie założono, na podstawie prognoz sprzedaży, że w przypadku refundacji tych leków w ramach jednej grupy limitowej podstawą limitu byłby lek Baraclude 1 mg. W celu oszacowania wielkości refundacji poszczególnych leków posłużono się komunikatami DGL z lat 2011-2013.

Analizę racjonalizacyjną przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego w horyzoncie 2 lat, analogicznie jak dla horyzontu analizy BIA.

Tabela 35. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę [wg AR wnioskodawcy].

Rozwiązanie	Wielkość uwolnionych środków [mln PLN]		
	wrzesień - grudzień 2015	styczeń-grudzień 2016	styczeń - sierpień 2017
Viread, tabl. powł., 245 mg	4,34	14,08	9,95
Hepsera, tabl., 10 mg	0,97	2,83	1,85
Baraclude, tabl., 0,5 mg	0,00	0,00	0,00
Baraclude, tabl., 1 mg	0,00	0,00	0,00
ŁĄCZNIE	5,31	16,92	11,80

Wprowadzenie powyżej opisanego rozwiązania spowoduje uwolnienie ok. 5,31 mln zł w okresie wrzesień-grudzień 2015 roku, 16,92 mln zł w 2016 roku oraz 11,8 mln zł w okresie styczeń-sierpień 2017 roku, co kompensuje wydatki NFZ spowodowane wprowadzeniem refundacji bedakiliny.

Wyniki autorów AR wnioskodawcy zweryfikowano i nie odnaleziono błędów w ekstrakcji danych czy w ich obliczeniach oraz w założeniach wnioskodawcy.

9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

9.1. Rekomendacje kliniczne

W Agencji w dniu 04.05.2015 r. przeprowadzono wyszukiwanie aktualnych wytycznych postępowania klinicznego, dotyczących zastosowania bedakiliny w leczeniu dorosłych pacjentów z wielolekooporną gruźlicą płuc. Wyszukiwaniem objęto rekomendacje wydane w latach 2010-2015, opublikowane w j. polskim lub angielskim.

Tabela 36. Rekomendacje kliniczne [opracowanie własne].

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
WHO 2014	Leczenie lekoopornej gruźlicy	Literatury i doświadczeń ekspertów klinicznych	Bedakilinę można rozważyć do dodania jako lek z 5. grupy do schematu leczenia pacjentów z MDR-TB i XDR-TB.
WHO 2013	Stosowanie bedakiliny w MDR-TB	Przegląd systematyczny danych, konsultacje eksperckie	Bedakilina może być dodawana do zalecanego przez WHO schematu leczenia u dorosłych pacjentów z płucną MDR-TB. Leczenie powinno być prowadzone w warunkach ścisłego monitorowania. Bedakilina może być wskazana jeśli schemat zalecany przez WHO nie może być zastosowany z powodu oporności <i>in vitro</i> , znanych działań niepożądanych, słabej tolerancji lub przeciwwskazań dla któregośkolwiek leku bądź niedostępności leku.
CDC 2013	Stosowanie i monitorowanie bezpieczeństwa bedakiliny w MDR-TB	Przegląd systematyczny danych, konsultacje eksperckie i społeczne	Bedakilina może być stosowana w 24 tygodniowym leczeniu dorosłych pacjentów z MDR-TB (gruźlica z izolatu wykazująca oporność fenotypową i genotypową zarówno na INF, jak i RIF), jeśli zastosowanie innego schematu leczenia nie może być dostarczone. BED nie powinna być stosowana w monoterapii, ale wyłączenie w skojarzeniu z co najmniej 3 lekami (z 4-lekowego schematu), na które chory wykazuje wrażliwość w testach <i>in vitro</i> . W przypadku braku możliwości przeprowadzenia testów wrażliwości należy zastosować BED z co najmniej 4 lekami (z 5-lekowego schematu). BED powinna być podawana jedynie w ramach DOT razem ze specjalnie opracowaną strategią wsparcia leczenia.

Z odnalezionych wytycznych klinicznych wynika, że bedakilina jest zalecana do dodania do schematu leczenia u pacjentów z MDR-TB.

W 2014 r. Prescrire oznaczyło bedakilinę informacją „orzeczenie zastrzeżone”. Pojedyncze badanie w grupie pacjentów z płucną MDR-TB sugeruje, że dodanie bedakiliny jest skuteczne w bakteriologicznych punktach końcowych. Jednak bedakilina związana była z większą śmiertelnością i działaniami niepożądanymi, w tym zaburzeniami serca, wątroby i trzustki. Stosunek korzyści do ryzyka bedakiliny jest niejasny, szczególnie u pacjentów z XDR-TB.

9.2. Rekomendacje refundacyjne

W dniu 13.05.2015 roku w Agencji przeprowadzono wyszukiwanie na stronach instytucji HTA rekomendacji dotyczących finansowania leku Sirturo (bedakilina) we wnioskowanym wskazaniu. W wyniku przeszukiwania odnaleziono dwie rekomendacje refundacyjne dotyczące wnioskowanej technologii.

Tabela 37. Rekomendacje refundacyjne [opracowanie własne].

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
AWMSG 2015	Bedakilina (Sirturo) 100 mg, tabl.	Bedakilina jest rekomendowana jako opcja terapeutyczna do stosowania w obrębie Walijskiego NHS jako część właściwego schematu leków u dorosłych pacjentów z płucną MDR-TB, kiedy skutecznego schematu leczenia nie można stworzyć w inny sposób z powodu oporności lub tolerancji.
LMSG, 2015	Bedakilina	Bedakilina w MDR-TB nie jest zalecana do stosowania w Leicestershire Health Community, z powodu braku danych dotyczących skuteczności klinicznej, priorytetów kosztowych i niepewności odnośnie bezpieczeństwa (dopóki nie przejdzie odpowiedniego procesu zatwierdzenia).

9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Tabela 38. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące bedakliny w leczeniu pacjentów z gruźlicą wielolekooporną – podsumowanie.

	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
			Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	
Rekomendacje kliniczne	Świat	WHO 2014	+			dodawana do schematu leczenia u pacjentów z MDR-TB i XDR-TB
		WHO 2014	+			dodawana do zalecanego przez WHO schematu leczenia u dorosłych pacjentów z płucną MDR-TB
	USA	CDC 2013	+			dodawana do schematu leczenia u dorosłych pacjentów z MDR-TB, jeśli inny schemat leczenia nie może być dostarczony
Rekomendacja refundacyjna	Walia	AWMSG 2015	+			gdy nie można skomponować innego skutecznego schematu leczenia
	Anglia	LMSG, 2015			+	z powodu braku danych dotyczących skuteczności klinicznej, priorytetów kosztowych i niepewności odnośnie bezpieczeństwa

10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

Tabela 39. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA [wg wniosku refundacyjnego].

Kraj	Refundacja (tak/nie)	Poziom refundacji (%)	Warunki refundacji (ograniczenia)	Instrumenty podziału ryzyka (tak/nie)
Austria	TAK	100%	indywidualne decyzje	NIE
Belgia	TAK	100%	w ramach specjalnego programu BELTA-TB net	NIE
Bułgaria			produkt leczniczy nie występuje na rynku	
Chorwacja			nie podano informacji	
Cypr			produkt leczniczy nie występuje na rynku	
Czechy			produkt leczniczy nie występuje na rynku	
Dania	TAK	100%	produkt szpitalny	NIE
Estonia			produkt leczniczy nie występuje na rynku	
Finlandia	TAK	100%	brak	NIE
Francja	TAK	100%	w ramach specjalnego programu ATU	NIE
Grecja			produkt leczniczy nie występuje na rynku	
Hiszpania			produkt leczniczy nie występuje na rynku	
Holandia	TAK	100%	tylko w ośrodkach	NIE

			akademickich	
Irlandia				produkt leczniczy nie występuje na rynku
Islandia				produkt leczniczy nie występuje na rynku
Liechtenstein				produkt leczniczy nie występuje na rynku
Litwa				produkt leczniczy nie występuje na rynku
Luksemburg	TAK	100%	w ramach budżetu szpitalnego	NIE
Łotwa				produkt leczniczy nie występuje na rynku
Malta				produkt leczniczy nie występuje na rynku
Niemcy	TAK	dla pacjentów dorosłych 10% dopłaty od ceny publicznej (min: 5€, max: 10€ - ogólna zasada)	brak	NIE
Norwegia	TAK	100%	brak	NIE
Portugalia	TAK	100%	brak	NIE
Rumunia				produkt leczniczy nierefundowany
Słowacja	TAK	100%	indywidualne decyzje	NIE
Słowenia	TAK	100%	finansowany w ramach specjalnego budżetu dedykowanego leczeniu gruźlicy	NIE
Szwajcaria				produkt leczniczy nie występuje na rynku
Szwecja	TAK	100%	brak	NIE
Węgry				produkt leczniczy nie występuje na rynku
Wielka Brytania	TAK	100%	nierefundowany w Anglii, refundowany na podstawie indywidualnych decyzji w Szkocji	NIE
Włochy	TAK	100%	brak	TAK


Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produktu leczniczego Sirturo jest finansowany w 15 krajach UE i EFTA (na 30, dla których informacje przekazano). Lek jest finansowany w 100%, najczęściej bez ograniczeń (6) lub też jest ograniczone do specjalnych programów leczenia (3), indywidualnych decyzji (3), leczenia w szpitalu (2) czy też ośrodkach akademickich (1). Tylko w 1 stosowany jest instrument podziału ryzyka.

Rozpatrywany lek jest finansowany w 2 krajach o zbliżonym do Polski poziomie PKB *per capita*³ (w tabeli oznaczone czcionką bold), w 4 krajach nie występuje na rynku, a dla 1 kraju nie przedstawiono takich informacji. We wspomnianych krajach lek jest finansowany w 100%. Tylko w 1 z nich jego finansowanie jest ograniczone do indywidualnych decyzji. Instrumenty podziału ryzyka nie są w nich stosowane.

11. Opinie ekspertów

Opinie ekspertów klinicznych

Tabela 40. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania produktu leczniczego Sirturo w ramach programu lekowego: leczenie pacjentów z wielolekooporną gruźlicą płuc z zastosowaniem bedakiliny (ICD-10 A15).

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
	„Gruźlica wielolekooporna MDR-TB jest trudną do wyleczenia postacią gruźlicy, zaraźliwą w równym stopniu co gruźlica wywołana przez prątki bez oporności na leki. Leczenie wymaga długotrwałego, około dwuletniego podawania leków przeciwprątkowych drugiego rzutu, słabszych i bardziej	„Nie znajduję powodów, dla których bedakilina miałaby nie być finansowana ze środków publicznych, biorąc pod uwagę, że jej stosowanie zwiększa szansę na odprątkowanie chorego na MDR-TB.”	„Uważam, że bedakilina powinna być finansowana ze środków publicznych, ponieważ jej stosowanie może się przyczynić do poprawy wyników leczenia MDR-TB, które są znacznie gorsze niż wyniki leczenia chorych na gruźlicę wywołaną przez prątki wrażliwe na leki przeciwprątkowe

³ Na podstawie danych publikowanych przez Eurostat (<http://epp.eurostat.ec.europa.eu/portal/page/portal/eurostat/home/>), stan na marzec 2012 r.

toksycznych niż główne leki przeciwprątkowe. Chorzy pozostają przez wiele tygodni lub miesięcy źródłem zakażenia dla otoczenia. Lek, który zwiększa szansę na odprątkowanie chorych na MDR-TB i przerwanie transmisji zakażenia powinien być finansowany ze środków publicznych.”	pierwszej linii.”
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego: Sirturo (bedakilina) 100 mg, 188 tabl., kod EAN: 5909991140984 we wskazaniu zgodnym z kryteriami włączenia do programu lekowego: leczenie wielolekoopornej gruźlicy płuc z zastosowaniem bedakiliny (ICD-10: A15) dotyczy przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji. Lek Sirturo miałby być dostępny bezpłatnie dla pacjentów i utworzyć nową grupę limitową. Wnioskodawca nie zaproponował instrumentu podziału ryzyka. Oceniana technologia lekowa jest po raz pierwszy oceniana przez Agencję.

Problem zdrowotny

Wielolekowa gruźlica płuc (MDR-TB) to choroba zakaźna tkanki płucnej wywołana przez prątki kwasooporne, wykazujące oporność na co najmniej izoniazyd (INH) i ryfampicynę (RMP). W 2013 r. na świecie MDR dotyczyło 5% z 9 mln osób dotkniętych gruźlicą. W tym samym roku w Polsce obserwowano 66 przypadków MDR-TB (w tym 30 nowych) wśród zgłoszonych pacjentów z gruźlicą. Gruźlica jest chorobą rzadką (<5/10 000 w UE).

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako komparator dla wnioskowanej technologii wybrał podstawowy schemat leków przeciwgruźliczych o składzie i dawkowaniu dobieranym indywidualnie dla chorego. Niniejszy komparator wybrano prawidłowo. Odzwierciedla on aktualną praktykę kliniczną i jest zalecany w wytycznych praktyki klinicznej.

Analiza efektywności klinicznej

Celem analizy klinicznej przedstawionej przez wnioskodawcę była ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania bedakiliny w leczeniu wielolekoopornej gruźlicy płuc. W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego literatury odnaleziono 1 RCT, składające się z dwóch części, które umożliwiły przeprowadzenie bezpośredniego porównania interwencji wnioskowanej (BED) z PLC u pacjentów z wielolekooporną postacią gruźlicy (MDR-TB) (C208 cz.1. – publikacje *Diacon 2009*, *Diacon 2012*, dane z raportu EMA 2013 oraz C208 cz. 2. – publikacje *Diacon 2014*, dane NIH oraz dane z raportu EMA 2013). W analizie skuteczności praktycznej uwzględniono 2 badania jednoramienne (retrospektywne *Guglielmetti 2014* i prospektywne C209). Głównym ograniczeniem analizy klinicznej wnioskodawcy był brak możliwości wykonania meta analizy oraz niska wiarygodność zewnętrzna włączonych do analizy badań (ze względu na charakterystykę populacji pacjentów).

Skuteczność kliniczna

Wykazano istotną statystycznie przewagę BED nad PLC w populacji osób z wielolekooporną postacią gruźlicy (MDR-TB) w stosunku do: uzyskania konwersji posiewu płwociny w populacji chorych, którzy przerwali leczenie i zostali zakwalifikowani jako nieuzyskujący ujemnego wyniku posiewu w 8. tyg. (cz. 1. C208), 24. tyg. (cz.2. C208) i 120 tyg. (cz. 2. C208), uzyskania konwersji posiewu płwociny w populacji chorych ze szczepem bakterii opornym jedynie na INH i RIF, którzy przerwali leczenie i kwalifikowani byli jako nieuzyskujący ujemnego wyniku posiewu w 120. tyg. (cz.2. C208), uzyskania konwersji posiewu płwociny w populacji chorych ze szczepem bakterii opornym na PZA, którzy przerwali leczenie i zostali zakwalifikowani jako nieuzyskujący ujemnego wyniku posiewu w 120. tyg. (cz. 2. C208), częstość wyleczenia w 120. tyg. (cz. 2 C208), czasu do konwersji posiewu płwociny w populacji chorych, którzy przerwali leczenie i zostali zakwalifikowani jako nieuzyskujący ujemnego wyniku posiewu w 8. tyg. (cz.1. C208) , 24. tyg. (cz.1. i 2. C208) i 72. tyg. (cz. 2. C208), czasu do konwersji posiewu płwociny w populacji chorych, którzy przerwali leczenie i zostali zakwalifikowani wg wyniku jaki uzyskali podczas ostatniej wizyty kontrolnej w 24. tyg. (cz. 1. i 2. C208).

Nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy porównywanymi grupami (BED vs PLC) dla następujących punktów końcowych: uzyskanie konwersji posiewu płwociny w populacji chorych, którzy przerwali leczenie i zostali zakwalifikowani jako nieuzyskujący ujemnego wyniku posiewu w 24. tyg. (cz.1.

C208), 72. tyg. (cz.2. C208) i 104 tyg. (cz.1. C208), uzyskanie konwersji posiewu płwociny w populacji chorych, którzy przerwali leczenie i zostali zakwalifikowani wg wyniku jaki uzyskali podczas ostatniej wizyty kontrolnej w 24. tyg. (cz. 1. C208) i w 104. tyg. (cz. 1. C208), uzyskanie konwersji posiewu płwociny w populacji chorych z typem gruźlicy *pre*-XDR, gdzie chorzy, którzy przerwali leczenie zakwalifikowani zostali jako nieuzyskujący ujemnego wyniku posiewu w 120. tyg. (cz. 2. C208), uzyskanie konwersji posiewu płwociny w populacji chorych ze szczepem bakterii wrażliwym na PZA, gdzie chorzy, którzy przerwali leczenie zakwalifikowani zostali jako nieuzyskujący ujemnego wyniku posiewu w 120. tyg. (cz. 2. C208).

Skuteczność praktyczna

W badaniu *Guglielmetti 2014* mediana czasu do konwersji posiewu płwociny wyniosła 85 dni (w 24 tyg.), zaś w badaniu C209 (w 24. tyg.) 57 dni w populacji, gdzie chorzy, którzy przerwali leczenie i zostali zakwalifikowani jako nieuzyskujący ujemnego wyniku. Uzyskanie konwersji posiewu płwociny w badaniu *Guglielmetti 2014* uzyskano u 72,4% chorych w 12 tyg. leczenia i u 96,6% chorych w 24 tyg. leczenia. W badaniu *Guglielmetti 2014* oceniano również czas do konwersji rozmazu płwociny (w 24 tyg.) – mediana wyniosła 92 dni. Konwersję rozmazu płwociny uzyskano u 48,3% chorych w 12 tyg. i 69,0% chorych w 24 tyg.

Bezpieczeństwo stosowania

Wykazano istotną statystycznie różnicę na niekorzyść BED w porównaniu do PLC w populacji osób z wielolekooporną postacią gruźlicy (MDR-TB) w stosunku do: zgonu w 120 tyg. zarówno w populacji chorych, którzy nie przerwali udziału w badaniu, jaki w populacji, w której utracono chorych z badania (cz.2. C208), zaburzeń układu nerwowego ogółem w 24 tyg. (cz. 2. C208), bólu głowy w 24 tyg. (cz. 2. C208), ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem w 24 tyg. (cz.2. C208), innych niż ciężkie zdarzenia niepożądane, takich jak: zapalenie nosogardzieli w 120 tyg. (cz.2. C208) duszność wysiłkowa w 120 tyg. (cz.2. C208), wodnisty wyciek z nosa (cz.2. C208), nudności w 8 i 104 tyg. (cz.1. C208), zaparcia w 120 tyg. (cz.2. C208), zmęczenie w 120 tyg. (cz. 2. C208), wzrost stężenia transaminaz w 120 tyg. (cz.2. C208).

Wykazano istotną statystycznie przewagę BED nad PLC w populacji osób z wielolekooporną postacią gruźlicy (MDR-TB) w stosunku do: szumu w uszach w 24 tyg. (cz. 2. C208), biegunki w 120 tyg. (cz. 2. C208) oraz innych niż ciężkie zdarzenia niepożądane, takich jak: infekcje wirusowe w 104 tyg. (cz.1. C208), szum w uszach w 120 tyg. (cz.2. C208), biegunka i dyspepsja w 120 tyg. (cz.2. C208).

Nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy porównywanymi grupami (BED vs PLC) dla następujących punktów końcowych: zdarzenia niepożądane ogółem; zdarzenia niepożądane w co najmniej 3. stopniu nasilenia; zdarzenia niepożądane prawdopodobnie związane ze stosowaniem BED/PLC raportowanych w 8. tyg.; zgony zarówno w populacji chorych, którzy nie przerwali udziału w badaniu, jak i w populacji, w której uwzględniono chorych utraconych z badania raportowanych w 104. tyg. (cz. 1 C208); zdarzenia niepożądane ogółem; zdarzenia niepożądane w co najmniej 3. stopniu nasilenia; zdarzenia niepożądane prowadzące do całkowitego oraz przejściowego przerwania terapii BED/PLC; zdarzenia niepożądane prawdopodobnie związane ze stosowaniem BED/PLC; zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem; zaburzenia krwi i układu chłonnego; zaburzenia metabolizmu i odżywiania ogółem; hiperurykemia; spadek łaknienia; zaburzenia psychiczne ogółem; bezsenność; zawroty głowy; zaburzenia w obrębie oka ogółem; zaburzenia w obrębie ucha i błędnika ogółem; głuchota jednostronna; zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem; krwiotłucie; zaburzenia żołądka i jelit ogółem, nudności, wymioty, zapalenie błony śluzowej żołądka; ból w nadbrzuszu; zaburzenia skóry i tkanki podskórnej ogółem; świąd; zaburzenia mięśniowo-szkieletowe; ból stawów; zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania ogółem; ból w klatce piersiowej; zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych ogółem raportowanych w 24 tyg.; zdarzenia niepożądane ogółem; zdarzenia niepożądane w co najmniej 3. stopniu nasilenia; zdarzenia niepożądane prowadzące do całkowitego przerwania terapii BED/PLC; zdarzenia niepożądane prawdopodobnie związane ze stosowaniem BED/PLC raportowane w 120 tyg. (cz.2. C208).

Nie wykazano również różnic istotnych statystycznie pomiędzy porównywanymi grupami (BED vs PLC) dla następujących zdarzeń niepożądanych w co najmniej 3 stopniu nasilenia: hiperurykemia, wzrost stężenia białych krwinek, wzrost stężenia AspAT, wzrost stężenia gamma-glutamylotransferazy, wzrost stężenia AlAT, wydłużenie czasu protrombinowego, hipoglikemia, wzrost stężenia amylazy trzustkowej w 120 tyg. (cz.2 C208) oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych: ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem; zaburzenia metabolizmu i odżywiania ogółem; kwasica ketonowa w 4 stopniu nasilenia; zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem; odma opłucnowa w 4 stopniu nasilenia raportowanych w 8. tyg.; kwasica ketonowa w 4 stopniu nasilenia; odma opłucnowa w 4 stopniu nasilenia raportowanych w 104. tyg.; (cz.1. C208); zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem; ropniak opłucnej; zaburzenia krwi i układu chłonnego ogółem; niedokrwistość; zaburzenia psychiczne ogółem; myśli samobójcze; zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem; rozstrzenie oskrzeli; krwiotłucie; ból brzucha i ostre zapalenie trzustki; ciężkie zdarzenia niepożądane związane z ciążą, porodem i okresem okołoporodowym ogółem; poronienia raportowanych w 24 tyg.; ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem; zapalenie oskrzeli; zapalenie płuc; gruźlica płuc; ropniak opłucnej; niedokrwistość; powiększenie węzłów

chłonnych śródpiersia; nadwrażliwość układu immunologicznego; gruźlica; myśli samobójcze; udar mózgu i porażenie połowicze; odma opłucnowa; krwiotłucie; zmiany jamiste w płucach; poronienia; zatrucie alkoholowe, zatrucie lekowe, złamanie kości ramiennej, złamanie miednicy, uszkodzenia tkanek miękkich; zabiegi chirurgiczne raportowanych w 120 tyg. (cz.2. C208).

Nie wykazano także różnic istotnych statystycznie pomiędzy porównywanymi grupami (BED vs PLC) dla następujących, innych niż ciężkie zdarzeń niepożądanych: infekcje; hiperurykemia; zawroty głowy; ból głowy; zaburzenia w obrębie oka ogółem; głuchota jednostronna; głuchota obustronna; krwiotłucie; ból opłucnowy; ból w klatce piersiowej; ból gardła i krtani; biegunka; wymioty; ból brzucha; ból w nadbrzuszu; wysypka; świąd; ból stawów; ból kończyn; ból pleców; zaburzenia układu rozrodczego i piersi raportowanych w 8 tyg.; inne niż ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem; grypa; zapalenie gardła; zapalenie nosogardzieli; anoreksja; hiperurykemia; bezsenność; zawroty głowy; ból głowy; głuchota; głuchota obustronna; ból ucha; krwiotłucie; ból opłucnowy; niekardiologiczny ból w klatce piersiowej; ból gardła i krtani; duszność; biegunka; wymioty; ból brzucha; zaparcia; dyspepsja; trądzik, wysypka; świąd; ból stawów; ból kończyn; ból pleców; ból mięśniowo szkieletowy i ból mięśni; ból w klatce piersiowej; niekardiologiczny ból w klatce piersiowej; gorączka raportowanych w 104 tyg. (cz.1. C208); inne niż ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem; grypa; zapalenie gardła; zapalenie dróg moczowych; niedokrwistość, anoreksja; hiperurykemia; hipokaliemia; bezsenność; depresja; zawroty głowy; ból głowy; neuropatia obwodowa i parestezje; zmniejszona ostrość widzenia; głuchota; głuchota jednostronna; głuchota obustronna; krwiotłucie; ból opłucnowy; ból gardła i krtani; duszność; kaszel; nudności; wymioty; ból brzucha; ból w nadbrzuszu; nieżyt żołądka; trądzik; wysypka; świąd; ból stawów; ból kończyn; ból pleców; ból mięśniowo szkieletowy i ból mięśni; ból w klatce piersiowej; niekardiologiczny ból w klatce piersiowej; gorączka; ból w miejscu podania i ból; wzrost stężenia kwasu moczowego we krwi, wzrost stężenia AlAT, wzrost stężenia AspAT oraz spadek masy ciała raportowanych w 120 tyg. (cz.2. C208).

W poszerzonej analizie bezpieczeństwa odsetek zgonów wyniósł 2,9% (*Guglielmetti 2014*) lub wahał się 5,2-6,9% (C209 w zależności od sposobu kwalifikowania wyników chorych, którzy przegrali udział w badaniu). Ciężkie działania niepożądane raportowano u 6% badanych w 24 tyg. oraz u 11,6% w 120 tyg. (C209 poszczególne typy tych działań nie przekroczyły 1,3% badanych). Działania niepożądane obserwowano u 88,8% badanych, działania niepożądane co najmniej 3. stopnia u 18,9%, działania niepożądane prowadzące do całkowitego przerwania terapii u 2,6% oraz do częściowego przerwania terapii u 1,7% badanych, a działania niepożądane prawdopodobnie związane ze stosowaniem BED u 32,2% badanych (C209). Działaniami niepożądanymi raportowanymi u >10% pacjentów były: podwyższony poziom enzymów wątrobowych (≥ 2 -krotność wartości wyjściowych) (*Guglielmetti 2014*), zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem, hiperurykemia, zaburzenia psychiczne ogółem, zaburzenia układu nerwowego ogółem, zaburzenia skóry i tkanki podskórnej ogółem, zaburzenia w obrębie oka ogółem, zaburzenia w obrębie żołądka i jelit ogółem, nudności, zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej ogółem, a także zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (C209). Działania niepożądane inne niż ciężkie, które zarejestrowano u więcej niż 10% chorych, obejmowały: działania niepożądane ogółem, hipokaliemia, nudności, ból stawów (C209).

W odniesieniu do badań włączonych do dodatkowej analizy bezpieczeństwa można stwierdzić, iż raportowane działania niepożądane są zbieżne z tymi wymienionymi w ChPL Sirturo.

Według komunikatów FDA dotyczących bezpieczeństwa bedakilina może wiązać się z wydłużeniem odstępu QT, a także jej stosowanie w badaniach klinicznych związane było ze wzrostem ryzyka zgonów w porównaniu do grupy kontrolnej (PLC).

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem AE wnioskodawcy było określenie opłacalności stosowania w Polsce bedakiliny (Sirturo) jako elementu odpowiedniego skojarzonego schematu leczenia dorosłych chorych na wielolekooporną gruźlicę płuc, finansowanego w ramach uzgodnionego programu lekowego. Analizę wykonano techniką kosztów-użyteczności oraz dodatkowo kosztów-konsekwencji z perspektywy NFZ i wspólnej w 20letnim horyzoncie czasowym.

Zgodnie z wynikami analizy podstawowej wnioskodawcy zastąpienie indywidualnie dobranego podstawowego schematu leczenia przez schemat leczenia z bedakiliną będzie związane z uzyskaniem dodatkowego efektu zdrowotnego (QALY=1,61) oraz niższymi kosztami () z perspektywy NFZ i perspektywy wspólnej. Tym samym wnioskowana technologia zdominowała komparator z obu perspektyw. Cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Sirturo wyniosła 239 607,62 PLN, przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej wnioskodawcy i aktualnym proggu opłacalności (119 577 PLN/QALY). Wyniki analizy wrażliwości wskazały, że oceniana technologia medyczna była dominująca lub opłacalna w stosunku do komparatora.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia było oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych Sirturo (bedakiliny) jako

elementu odpowiedniego skojarzonego schematu leczenia dorosłych chorych na wielolekooporną gruźlicę płuc. Analiza została przeprowadzona z perspektywy NFZ w 2-letnim horyzoncie czasowym.

Zgodnie z wynikami analizy podstawowej finansowanie leku Sirturo będzie wiązało się z dodatkowymi kosztami z perspektywy NFZ w wysokości [redacted] PLN w okresie wrzesień-grudzień 2015 roku, [redacted] PLN w 2016 roku oraz [redacted] w okresie styczeń-sierpień 2017 roku.

Zgodnie z wynikami scenariuszy skrajnych wartości te mieszczą się w przedziałach od [redacted] do [redacted] PLN w okresie wrzesień-grudzień 2015 roku, od [redacted] PLN do [redacted] PLN w roku 2016 oraz od [redacted] PLN do [redacted] PLN w okresie styczeń-sierpień 2017 roku.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie zgłoszono uwag do projektu programu lekowego. Analityk Agencji proponuje jedynie rozważenie dostosowania zapisu z projektu programu lekowego w kryteriach wyłączenia odnośnie przekroczenia stężenia całkowitej bilirubiny o 2 razy powyżej górnej granicy normy do zapisów z najnowszych wytycznych praktyki klinicznej (WHO 2014), czyli przekroczenie wartości aminotransferaz z towarzyszącym przekroczeniem stężenia całkowitej bilirubiny o więcej niż 2 razy powyżej górnej granicy normy.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

W odnalezionych wytycznych klinicznych międzynarodowych i amerykańskich zaleca się bedakilinę jako opcję terapeutyczną, którą można dodać do schematu leczenia pacjentów z MDR-TB.

W odnalezionej rekomendacji refundacyjnej zaleca się do stosowania bedakilinę jako część właściwego schematu leczenia z u pacjentów z MDR-TB w obrębie Walii, gdy nie można zastosować innego skutecznego leczenia. Natomiast w obrębie Leicestershire bedakilina nie jest zalecana do stosowania z powodu braku danych dotyczących skuteczności klinicznej, priorytetów kosztowych i niepewności odnośnie bezpieczeństwa (dopóki nie przejdzie odpowiedniego procesu zatwierdzenia).

Uwagi dodatkowe

Brak uwag.

13. Źródła

Piśmiennictwo

- Antczak** Antczak A. (red.), Gruźlica, Wielka Interna. Pulmonologia część I, Medical Tribune Polska, Warszawa, str. 279
- AOTM/AOTMIT** Strona internetowa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji <http://www.aotm.gov.pl/www/>
- AWMSG 2015** All Wales Medicines Strategy Group, Bedaquiline (Sirturo®) 100 mg tablets, Final Appraisal Recommendation, Advice No: 0815 – March 2015
- CDC 2013** Rekomendacje Centers for Disease Control and Prevention, Provisional CDC guidelines for the use and safety monitoring of bedaquiline fumarate (Sirturo®) for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis, 2013, 62 (9)
- Chahine 2014** Chahine E., Karaoui L., Mansour H., Bedaquiline: a novel diarylquinoline for multidrug-resistant tuberculosis, *Ann Pharmacother* 2014, 48(1): 107-115
- Diacon 2009** Diacon A.H., Pym A., Grobusch M. i in., *The diarylquinoline TMC207 for multidrug-resistant tuberculosis*, *N Engl J Med* 2009, 360(23): 2397-2405
- Diacon 2012** Diacon A.H., Donald P., Pym A. i in., Randomized pilot trial of eight weeks of bedaquiline (TMC207) treatment for multidrug-resistant tuberculosis: long-term outcome, tolerability, and effect on emergence of drug resistance, *Antimicrob Agents Chemother* 2012, 56(6): 3271-3276
- Diacon 2014** Diacon A.H., Pym A., Grobusch M. i in. Multidrug-Resistant Tuberculosis and Culture Conversion with Bedaquiline. *N Engl J Med* 2014;371:723-32.
- EMA** Strona internetowa European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu/ema/>
- EMA 2013** EMA. CHMP assessment report. SIRTURO. International non-proprietary name: bedaquiline (EMA/CHMP/329898/2013) 2013
- FDA** Strona internetowa Food and Drug Administration <http://www.fda.gov/>
- FDA 2013** FDA. Prescribing information. Sirturo (bedaquiline) Tablets. 2013 http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/204384s000.bl.pdf; data dostępu:21.05.2015 r.
- Flisiak 2012** Flisiak R. (red.), Gruźlica, Harrison. Choroby zakaźne. Tom I, Wydawnictwo Czelej, Lublin 2012, str. 800, 823-824
- Fox 2013** Fox G., Menzies D., A review of the evidence for using bedaquiline (TMC207) to treat multi-drug resistant tuberculosis, *Infectious Diseases and Therapy* 2013, 2(2): 123-144
- Golicki 2010** Golicki D., Niewada M., Jakubczyk M. i in., Self-assessed health status in Poland: EQ-5D findings from the Polish valuation study., *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej* 2010, 120(7-8), pp. 276-281
- Guglielmetti 2014** Guglielmetti L., Le Dû D. Jachym M. i in. Compassionate use of bedaquiline for the treatment of MDR- and XDR-tuberculosis: an interim analysis of a French cohort. *Clin Infect Dis*. 2015; 60(2):188-94
- Kittikraisak 2012** Kittikraisak W., Kingkaew P., Teerawattananon Y., i in., Health related quality of life among patients with tuberculosis and HIV in Thailand., *PLOS One* 2012, 7(1), e29775
- Korzeniewska-Koseła 2014** Red. Korzeniewska-Koseła M., Gruźlica i choroby układu oddechowego w Polsce w 2013 roku, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc, Warszawa 2014
- Korzeniewska-Koseła 2013** Korzeniewska-Koseła M., Tuberculosis in Poland in 2011, *Przegląd Epidemiologiczny* 2013, 6(2), pp. 277-281
- Liu 2011** Liu C., Li L., Chen Z. i in. Characteristics and treatment outcomes of patients with MDR and XDR tuberculosis in a TB referral hospital in Beijing: a 13-year experience, *PLOS One* 2011, 6(4), e19399
- LMSG 2015** **Leicestershire Traffic Light System** <http://www.lmsg.nhs.uk/prescribing/leittraffic.asp>
- MFS-PIH 2014** Varaine F. Rich M. Tuberculosis. Practical guide for clinicians, nurses, laboratory technicians and medical auxiliaries. 2014
- MH 2010** New Zealand - Ministry of Health. 2010. Guidelines for Tuberculosis Control in New Zealand. 2010
- MH 2013** Kenya – Ministry of Health. Guidelines for Management of Tuberculosis and Leprosy in Kenya. 2013
- MHFW/WHO 2014** WHO Country Office for India. Standards for TB care in India. 2014
- MSI 2010** Ministry of Science and Innovation, Spain. Clinical Practice Guidelines on the Diagnosis, Treatment and Prevention of Tuberculosis. 2010
- MZ** Strona internetowa Ministerstwa Zdrowia <http://www.mz.gov.pl/>
- NFZ** Strona internetowa Narodowego Funduszu Zdrowia <http://www.nfz.gov.pl/>
- NFZ 27/2012/DGL** Zarządzenie Nr 27/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenia szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe)
- NFZ 89/2013/DSOZ** Zarządzenie Nr 89/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne, z późniejszymi zmianami
- NIH 2015a (C208 cz.1. I cz.2)** NCT00449644. TMC207-TiDP13-C208: Anti-bacterial Activity, Safety, and Tolerability of TMC207 in Participants With Multi-drug Resistant Mycobacterium Tuberculosis (MDR-TB). <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00449644?term=bedaquiline&rank=12>; data dostępu:21.05.2015 r.
- NIH 2015b (C209)** NCT00910871. To Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of TMC207 as Part of an Individualized Multi-drug Resistant Tuberculosis (MDR-TB) Treatment Regimen in Participants With Sputum Smear-positive Pulmonary MDR-TB. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00910871?term=bedaquiline&rank=10>; data dostępu: 21.05.2015 r.
- Obwieszczenie MZ 23.04.2015 r.** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2015.23) data dostępu 18.05.2015 r.
- Obwieszczenie URPL 13.03.2015 r** Obwieszczenie Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 13 marca 2015 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej

	http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2015/15/akt.pdf data dostępu 18.05.2015 r.
PHAC 2014	Public Health Agency of Canada. Canadian Tuberculosis Standards 7 th Edition. 2014
PIH 2013	Rich M. Kwonjune S. The PIH Guide to the Medical Management of Multidrug+Resistant Tuberculosis. 2 nd Edition. 2013
Prescrire 2014	Prescrire. Bedaquiline. More data needed on this dangerous antitubercular drug. Prescrire International 2014; 23(153):222-223.
PTChP 2013	Augustynowicz-Kopeć E. Demkow U. Grzelewska-Rzymowska I. <i>et al.</i> Zalecenia Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc dotyczące rozpoznawania, leczenia i zapobiegania gruźlicy u dorosłych i u dzieci. 2013
Raport WHO	Multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB). Graphs and tables: Indicators of diagnosis, notification and treatment of drug-resistant TB, by country and year. World Health Organization. https://extranet.who.int/sree/Reports?op=vs&path=WHO_HQ_Reports/G2/PROD/EXT/MDRTB_Indicators_charts data dostępu 05.05.2015 r.
Raport WHO 2014a	Global Tuberculosis Report 2014. Key indicators for the WHO European Region. 25.03.2015 r. http://www.who.int/tb/publications/global_report/indicators_european_region.pdf?ua=1 data dostępu 05.05.2015 r.
Raport WHO 2014b	Multidrug-resistant Tuberculosis (MDR-TB) 2014 update. World Health Organization. http://www.who.int/tb/challenges/mdr/mdr_tb_factsheet.pdf?ua=1 data dostępu 05.05.2015 r.
SA 2013	Republic of South Africa - Ministry of Health. Management of drug-resistant tuberculosis. Policy guidelines. 2013
Szczekliak 2014	Gajewski P. (red.) Gruźlica i mykobakteriozy. Interna Szczekliaka 2014. Podręcznik chorób wewnętrznych. Medycyna Praktyczna, Kraków 2014, str. 725-737
TBC 2014	TB CARE I. International Standards for Tuberculosis Care, Edition 3. TB CARE I, The Hague, 2014.
TBNET 2014	Lange C., Abubakar I., Alffenaar J. I in. Management of patients with multidrug-resistant/extensively drug-resistant tuberculosis in Europe: a TBNET consensus statement, Eur Respir J 2014, 44: 23-63
Tiemersma 2011	Tiemersma E., van der Werf M., Borgdorff M. i in., Natural history of tuberculosis: duration and fatality of untreated pulmonary tuberculosis in HIV negative patients: a systematic review, PLOS One 2011, 6(4), e17601
UE 2012	Standardy Unii Europejskiej dotyczące opieki nad chorymi na gruźlicę, na podstawie: ECDC/ERS task force report. Europeam Union standards for tuberculosis care, oprac. Korzeniewska-Koseła M., 2012, http://infekcje.mp.pl/wytyczne/show.html?id=77232 (data dostępu: 21.05.2015 r.
URPL	Strona internetowa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych http://www.urpl.gov.pl/
VIDS 2012	Street A. McBryde E. Denholm J. Eisen D. Management of Tuberculosis. A handbook for clinicians. 2012
WHO 2011	WHO, <i>Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis – update</i> , 2011
WHO 2013	WHO, <i>The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis, Interim policy guideline</i> , 2013
WHO 2013	Vassall A., Cost-effectiveness of introducing bedaquiline in MDR-TB regimens – a exploratory analysis. Final Draft Report 26-01.2013
WHO 2014	WHO. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. 2014
Wolfson 2014a	Wolfson L.J., Wirth D., Gibbert J., Rutz S., Diel R. Costs and effectiveness of combination therapy with Bedaquiline and other anti-tuberculosis drugs in patients with multi- and extensively drug-resistant tuberculosis in Germany. PIN 62 at ISPOR 17th Annual Conference 2014, Amsterdam, NL
Wolfson 2014b	Wolfson L.J., Wa ker A., Hettle R., Lu X., Kambili C., Murungi A., Knerer G. Cost-effectiveness of adding bedaquiline to drug regimens for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis
Wolfson 2015	Wolfson LJ, Wa ker A, Hettle R, Lu X, Kambili C, Murungi A, et al. (2015) Cost-Effectiveness of Adding Bedaquiline to Drug Regimens for the Treatment of Multidrug-Resistant Tuberculosis in the UK. PLoS ONE 10(3): e0120763.

14. Załączniki

- Zal. 1. [REDACTED] Sirturo (bedakilina) jako element odpowiedniego skojarzonego schematu leczenia dorosłych chorych na wielolekooporną gruźlicę płuc, Analiza problemu decyzyjnego i analiza kliniczna, MAHTA, Warszawa, 03.12.2014 r.
- Zal. 2. [REDACTED] Sirturo (bedakilina) jako element odpowiedniego skojarzonego schematu leczenia dorosłych chorych na wielolekooporną gruźlicę płuc, Analiza ekonomiczna, MAHTA, Warszawa, 03.12.2014 r.
- Zal. 3. [REDACTED] Sirturo (bedakilina) jako element odpowiedniego skojarzonego schematu leczenia dorosłych chorych na wielolekooporną gruźlicę płuc, Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, MAHTA, Warszawa, 03.12.2014 r.
- Zal. 4. [REDACTED] Sirturo (bedakilina) jako element odpowiedniego skojarzonego schematu leczenia dorosłych chorych na wielolekooporną gruźlicę płuc, Analiza racjonalizacyjna, MAHTA, Warszawa, 03.12.2014 r.
- Zal. 5. Pismo z dnia 11.05.2015 r. dotyczące odniesienia się wnioskodawcy do niespełnienia wymagań minimalnych.