

## Rekomendacja nr 50/2015

z dnia 1 czerwca 2015 r.

### Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

#### w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Sirturo (bedakilina) 100 mg, 188 tabl., w ramach programu lekowego „Leczenie wielolekoopornej gruźlicy płuc z zastosowaniem bedakiliny (ICD-10 A15)”

**Prezes Agencji** nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Sirturo (bedakilina) 100 mg, 188 tabl., kod EAN: 5909991140984, stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie wielolekoopornej gruźlicy płuc z zastosowaniem bedakiliny (ICD-10 A15)”, z poziomem odpłatności dla pacjenta bezpłatnie, w ramach nowej grupy limitowej.

#### Uzasadnienie rekomendacji

**Prezes Agencji**, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, a także przedstawione dowody naukowe, nie znajduje uzasadnienia dla objęcia refundacją bedakiliny w ocenianym wskazaniu. Przedstawione dowody (badanie II fazy, składającego się z 2 części) nie porównują ocenianego leku z aktywnym komparatorem. Wpływ bedakiliny na konwersję plwociny nie był jednoznaczny – w publikacji Diacon 2009 wykazano istotne statystycznie przyspieszenie konwersji po 8 a w publikacji Diacon 2014 (cz. 2) po 24 tygodniach leczenia w porównaniu z placebo, ale po 104 tygodniach obserwacji nie odnotowano różnic istotnych statystycznie (bedakilina 52,4% vs. placebo 47,8%,  $p = 0,76$ ; Diacon 2012). Podobnie, konwersja plwociny w trakcie pierwszych 24 tygodni leczenia oraz po 120 tygodniach leczenia była istotnie szybsza w grupie otrzymującej bedakilinę, w porównaniu z placebo, ale nie różniła się po 72 tygodniach ( $p=0.069$ ) według danych (nieopublikowanych) analizowanych przez NIH.

Wpływ bedakiliny na konwersję plwociny nie był jednoznaczny – w pierwszej części badania C208 w publikacji Diacon 2009 wykazano istotne statystycznie przyspieszenie konwersji po 8 tygodniach leczenia (bedakilina 47,6% vs. placebo 8,7%) w porównaniu z placebo, ale po 24 i 104 tygodniach obserwacji nie odnotowano różnic istotnych statystycznie (odpowiednio bedakilina 81% vs. placebo 65%,  $p = 0,23$ ; Diacon 2012 w 24 tyg.; bedakilina 52,4% vs. placebo 47,8%,  $p = 0,76$ ; Diacon 2012 w 104 tyg.).

Podobnie w drugiej części badania C208, według danych Diacon 2014 konwersja plwociny w trakcie 24 i 120 tygodni leczenia była istotnie szybsza w grupie otrzymującej bedakilinę, w

porównaniu z placebo, natomiast na podstawie danych (nieopublikowanych) analizowanych przez NIH nie różniła się po 72 tygodniach.

Niepokojące są także dane dotyczące profilu bezpieczeństwa leku. W badaniu Diacon 2014 wyraźnie wyższa była częstość zgonów w grupie pacjentów przyjmujących bedakilinę, chociaż badacze uznali je za niezwiązane z leczeniem. Znaczny był także odsetek pacjentów utraconych z badania. Ponadto stosowanie bedakiliny niesie ze sobą ryzyko uszkodzenia wątroby oraz trzustki, a także wydłużania odcinka QT, co przy terapii wielolekowej generuje ryzyko interakcji z lekami o podobnym potencjale (wydłużenie odcinka QT), takimi jak flurochinolony czy makrolidy, a także z agonistami i inhibitorami CYP3A4. Należy także podkreślić, że rejestracja leku dokonana przez EMA jest warunkowa a jego stosowanie podlega ścisłemu monitorowaniu, dodatkowo skuteczność leku w opinii EMA powinna zostać potwierdzona w badaniach III fazy na większej liczbie pacjentów, które wskazałyby optymalny czas trwania leczenia oraz najskuteczniejsze kombinacje z udziałem bedakiliny.

Analiza ekonomiczna wykazała, że lek jest efektywny kosztowo, jednakże podlega poważnym ograniczeniom w związku z przyjętym sposobem modelowania, wśród których można wyróżnić: brak uwzględnienia w modelu działań niepożądanych bedakiliny czy możliwości hospitalizacji w grupie badanej interwencji, przeszacowaną jakość życia dla pacjentów wyleczonych (uwzględniono użyteczność równą jedności, która w populacji ogólnej odpowiada osobom przed 25 r. ż, a do modelu kwalifikowano osoby w wieku min. 33 lata). W związku z powyższym wyniki analizy ekonomicznej jak i wpływu na budżet mogą nie odzwierciedlać rzeczywistości płatnika i nie wskazywać możliwego obciążenia budżetu w wyniku objęcia refundacją leku Sirturo.

Wobec braku porównania leku z aktywnym komparatorem, częściowo sprzecznych danych dotyczących efektywności klinicznej leku i niepokojących doniesień związanych z jego bezpieczeństwem, a także ograniczeń przedstawionych analiz farmakoekonomicznych niezasadne jest finansowanie wnioskowanego leku ze środków publicznych.

### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Sirturo (bedakilina) 100 mg, 188 tabl., kod EAN: 5909991140984, dla którego proponowana we wniosku o objęcie refundacją cena zbytu netto wynosi [ ] PLN.

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek, dostępny w ramach programu lekowego, z poziomem odpłatności dla pacjenta: bezpłatnie, w ramach nowej grupy limitowej. Podmiot odpowiedzialny nie przedstawił propozycji instrumentu dzielenia ryzyka.

### **Problem zdrowotny**

Gruźlica (TB) jest przewlekłą chorobą zakaźną, która zwykle dotyczy płuc, może jednak zajmować także inne narządy. Choroba powoduje powstawanie w tych narządach wielu drobnych guzków zwanych „gruzelkami”, które stopniowo zastępują prawidłowe struktury i częściowo niszczą tkanki, pozostawiając puste przestrzenie, czyli „jamy”.

Przyczyną choroby są bakterie *Mycobacterium tuberculosis* (prątki gruźlicy), które rozmnażają się bardzo powoli i są niewrażliwe na antybiotyki aktywne wobec większości innych bakterii. Spotykane jest także zjawisko oporności polilekowej, czyli oporności 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 kapreomycyna),
- preXDR – prątki odporne na INH, RMP i chinolony, ale z zachowaną wrażliwością na aminoglikozydy lub kapreomycynę.

Nie leczona gruźlica w połowie przypadków kończy się śmiercią, ale właściwe leczenie może prowadzić do całkowitego wyzdrowienia, niekiedy jednak pozostawia blizny i zniekształcenia w narządach spowodowane zbyt późnym rozpoczęciem terapii.

Dane WHO wskazują, że w 2013 r. w Polsce 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. Natomiast na świecie w 2013 r. około 9 mln ludzi było dotkniętych gruźlicą, z czego 5% dotyczyło MDR, zaś 9% pacjentów z MDR-TB ma gruźlicę wielolekową rozszerzoną (XDR-TB).

### **Alternatywna technologia medyczna**

Wytyczne WHO odnośnie schematu leczenia gruźlicy wielolekoopornej (MDR-TB) opierają się na 5 krokach:

- 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, moksyflokscacyna; w przypadku udokumentowanej oporności na lewofloksacynę (lub ofloksacynę) należy zastosować moksyflokscacynę. Powinno się unikać moksyflokscacyny, 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. (leki o niepewnej skuteczności w leczeniu gruźlicy): bedakilina, delamanid, linezolid, klofazimina, amoksycylina/klawulanian, imipenem/cylastatyna plus, klawulanian, meropenem plus klawulanian, wysokie dawki izoniazidu, 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.

W przypadku leczenia pacjentów z udokumentowaną lub prawie pewną XDR-TB WHO wskazuje (schemat oparty o więcej niż 5 leków):

- 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.: moksyflokscacyny lub gatiflokscacyny,

- 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 kwalifikującego się do zastosowania w ramach programu compassionate, jeżeli polityka WHO popiera jego zastosowanie w XDR-TB,
- rozważyć wysoką dawkę izoniazydu, 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.

W Polsce leczenie gruźlicy wielolekoopornej w całości odbywa się w warunkach szpitalnych i rozliczane jest przez NFZ w ramach produktu 5.52.01.0001459 *Gruźlica wielolekooporna, mykobakteriozy – leczenie długoterminowe*. Wycena punktowa hospitalizacji z tego tytułu uwzględnia także niezbędne w leczeniu leki, ale nie precyzuje jakie substancje można wykorzystać, w związku z czym lekarz sam może dobrać terapię dla pacjenta.

Zgodnie z powyższym, jeśli zachodzi konieczność zastosowania leków z grupy 5., komparatorem dla bedakiliny mogą być leki wymienione w tej grupie w wytycznych klinicznych, które są dostępne w Polsce lub sprowadzane w ramach procedury importu docelowego.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Produkt leczniczy Sirturo należy do grupy antybiotyków, w swoim składzie zawiera bedakilinę, która wybiórczo hamuje syntetazę ATP (adenozyno 5'-trifosforan) prątków, kluczowy enzym biorący udział w wytwarzaniu energii *Mycobacterium tuberculosis*. Zahamowanie syntetazy ATP skutkuje działaniem bakteriobójczym na replikujące i niereplikujące prątki gruźlicy.

Produkt Sirturo, zgodnie z jego rejestracją, 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.

Wnioskowanym warunkiem objęcia refundacją jest stosowanie leku w ramach proponowanego programu lekowego (PL): „Leczenie wielolekoopornej gruźlicy płuc z zastosowaniem bedakiliny (ICD-10 A15)”.

### **Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa**

*Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.*

*Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.*

Ocenę kliniczną bedakiliny oparto na jednym randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu – C208, porównującym bedakilinę (BED) w terapii dodanej do wielolekowego schematu przeciwrzucliczego (jego skład ustala się w zależności od indywidualnej wrażliwości na leki przeciwrzuclicze, co najmniej 3 leki) w porównaniu do stosowania tego schematu łącznie z placebo (PLC). Badanie stanowiło próbę II fazy i składało się z 2 części:

- Część 1 (publikacje Diacon 2009, Diacon 2012 oraz dane z raportu EMA 2013) - określona jako część badawcza;
- Część 2 (publikacje Diacon 2014, dane NIH 2015a oraz dane z raportu EMA 2013) - mająca na celu udowodnienie (potwierdzenie) skuteczności leku.

Liczebność populacji w części 1. badania C208 wynosiła 47 chorych, natomiast w części 2. badania uczestniczyło 160 chorych. 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.

Oceny skuteczności praktycznej dokonano włączając do analizy:

- 1 badanie eksperymentalne, jednoramienne - badanie C209 (dane z raportu NIH 2015b i EMA 2013); w badaniu uczestniczyło 233 chorych, czas trwania leczenia wynosił 24 tygodnie, zaś całkowity czas obserwacji 120 tygodni.
- 1 badanie retrospektywne, obserwacyjne, jednoramienne - Guglielmetti 2014; badanie obejmowało 35 chorych leczonych od stycznia 2011 roku do lipca 2013 roku, a dane zbierano do lutego 2014 roku (czas trwania leczenia wynosił 24 tyg.).

#### Skuteczność kliniczna

Większość ocenianych punktów końcowych odnosiła się do uzyskania przez chorego konwersji posiewu płwociny, oznaczającej uzyskanie kolejno dwóch ujemnych wyników w posiewach płwociny.

W ocenie posłużono się następującymi parametrami:

- 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;
- NNT (ang. number needed-to-treat) – odnoszący się do liczby chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego;
- HR (ang. hazard ratio) – jego interpretacja jest zbliżona do parametru RR, określa część ryzyka podstawowego pozostałą po interwencji.

W analizie 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) – odpowiednio:
  - RR(95% CI)=5.48 (1.35, 22.17), p=0.0171; NNT(95% CI)=2,6 (1,7; 8,0),
  - RR(95% CI)=1.37 (1.07, 1.74), p=0.0111; NNT(95% CI)=4,7 (2,8; 18,8),
  - RR(95% CI)=1.41 (1.02, 1.97), p=0.0405; NNT(95% CI)=5,5 (3; 84,6),

- uzyskania konwersji posiewu plwociny 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) - RR(95% CI)=1.59 (1.08, 2.35), p=0.0195; NNT(95% CI)=3,9 (2,3; 21,9),
- uzyskania konwersji posiewu plwociny w populacji chorych ze szczepem bakterii opornym na pirazynamid (PZA), którzy przerwali leczenie i zostali zakwalifikowani jako nieuzyskujący ujemnego wyniku posiewu w 120. tyg. (cz.2. C208) - RR(95% CI)=1.82 (1.05, 3.14), p=0.0324; NNT(95% CI)=3,7 (2,1; 25,4),
- częstości wyleczenia w 120. tyg. (cz.2 C208) – RR(95% CI)=1.81 (1.20, 2.72), p=0.0045, NNT(95% CI)=3,9 (2,5; 11,4),
- czasu (dni) do konwersji posiewu plwociny 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) – odpowiednio:
  - HR(95% CI)=11,8 (2,3; 61,3), p=0,003,
  - Cz.1.: HR(95% CI)=2,253 (1,08; 4,71), p=0,031; cz.2.: HR(95% CI)=2,44 (1,57; 3,8), p<0,001,
  - HR(95% CI)=1,65 (1,05; 2,59), p=0,029,
- czasu do konwersji posiewu plwociny 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) – odpowiednio:
  - HR(95% CI)=3,135 (1,51; 6,53), p=0,002,
  - HR(95% CI)=1,98 (b/d), p=0,002.

Nie wykazano natomiast różnic istotnych statystycznie pomiędzy porównywanymi grupami (BED vs PLC) dla następujących punktów końcowych:

- uzyskanie konwersji posiewu plwociny 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 plwociny 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 plwociny 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 plwociny 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

Mediana czasu do konwersji posiewu plwociny wyniosła w badaniu Guglielmetti 2014 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. Konwersję posiewu plwociny 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 plwociny

(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

W analizie 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 przegrali 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 natomiast 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),
- 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. 24 i 120. tyg.;
- zgony zarówno w populacji chorych, którzy nie przegrali udziału w badaniu, jak i w populacji, w której uwzględniono chorych utraconych z badania raportowanych w 104. tyg. (cz. 1 C208);
- zdarzenia niepożądane 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 w 8. i 120. tyg. (cz. 1. C208); zaburzenia metabolizmu i odżywiania ogółem; kwasica ketonowa w 4 stopniu nasilenia; [redacted] zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem; zapalenie oskrzeli; zapalenie płuc; gruźlica płuc; gruźlica; ropniak opłucnej; zaburzenia krwi i układu chłonnego ogółem; niedokrwistość; powiększenie węzłów chłonnych śródpiersia; zaburzenia psychiczne ogółem; myśli samobójcze; zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem; rozstrzenie oskrzeli; odma opłucnowa; krwioplucie; zmiany jamiste w płucach; ból brzucha i ostre zapalenie trzustki; ciężkie zdarzenia niepożądane związane z ciążą, porodem i okresem okołoporodowym ogółem; poronienia raportowanych w 24 tyg. i 120. tyg; nadwrażliwość układu immunologicznego; udar mózgu i porażenie połowicze; ;

zatrucie alkoholowe, zatrucie lekowe, złamanie kości ramiennej, złamanie miednicy, uszkodzenia tkanek miękkich; zabiegi chirurgiczne raportowanych w 120 tyg. (cz.2. C208);

- inne niż ciężkie zdarzenia niepożądane: inne niż ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem; infekcje; grypa; zapalenie gardła; zapalenie nosogardzieli; zapalenie dróg moczowych; niedokrwistość; anoreksja; hiperurykemia; bezsenność; depresja; zawroty głowy; neuropatia obwodowa, perestezja; inne niż ciężkie zaburzenia w obrębie oka ogółem; zmniejszona ostrość widzenia; głuchota, głuchota jednostronna; głuchota obustronna; ból ucha; krwioplucie; ból opłucnowy; ból w klatce piersiowej; niekardiologiczny ból w klatce piersiowej; ból gardła i krtani, duszność; kaszel; biegunka w 8. i 104. tyg.; wymioty; ból brzucha; ból w nadbrzuszu; zaparcia w 104 tyg.; dyspepsja w 104 tyg.; trądzik; wysypka; świąd; ból stawów; ból kończyn; ból pleców; ból mięśniowo-szkieletowy; ból mięśni; zaburzenia układu rozrodczego i piersi; gorączka; ból w miejscu podania, ból; wzrost stężenia kwasu moczowego we krwi; wzrost stężenia AlAT; wzrost stężenia AspAT; spadek masy ciała.
- 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 tężenia;
- 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;
- krwioplucie;
- 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.;



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 przerwali 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 ( $\geq 2$ -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). Działaniami niepożądanymi innymi 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).

W 2014 r. towarzystwo Prescrire oznaczyło bedakilinę informacją „orzeczenie zastrzeżone”, wskazując, że pojedyncze badanie w grupie pacjentów z płucną MDR-TB sugeruje, iż dodanie bedakiliny jest skuteczne w bakteriologicznych punktach końcowych, ale BED 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.

### Ograniczenia

Wiarygodność analizy klinicznej istotnie ogranicza kilka czynników, które wymieniono poniżej.

- Wnioskodawca dokonał porównania względem placebo mimo, iż istnieje możliwość zastosowania w tym wskazaniu innych leków z grupy 5, za czym przemawiają także rekomendacje kliniczne. Jednocześnie terapia której towarzyszyło dodanie BED nie została dokładnie scharakteryzowana – nie wskazano jakie substancje czynne wchodzi lub mogą wchodzić w jej skład, zawarto jedynie informację o stosowaniu 3 leków, na które wyizolowany od chorego patogen wykazał wrażliwość *in vitro*. Wobec powyższego trudno jest ocenić realny wpływ BED na efekty terapii, kiedy dodaje się ją do kilku różnych schematów leczenia.
- Analiza skuteczności w badaniu C208 została wykonana dla zmodyfikowanej populacji ITT (mITT), 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 badaniach włączonych do przeglądu wnioskodawcy populacja różniła się pomiędzy badanymi grupami: w części pierwszej badania C208 tylko 1 chory (z grupy PLC) był rasy białej, pozostali byli rasy czarnej lub innej; w części drugiej odsetek chorych z pozytywnym wynikiem na obecność wirusa HIV był znacząco wyższy w grupie PLC, co może świadczyć o nieskutecznej randomizacji i może mieć wpływ na reprezentatywność populacji.

### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

Wnioskodawca we wniosku refundacyjnym nie przedstawił propozycji instrumentu dzielenia ryzyka (RSS, ang. *risk sharing scheme*) dla ocenianej technologii medycznej.

### **Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

*Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.*

*Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, *life years gained*) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, *quality adjusted life years*) wskutek zastosowania terapii.*

*Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.*

*Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.*

*Oszacowany na 2015 rok próg opłacalności wynosi 119 577 zł (3 x 39 859 zł).*

*Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.*

Ocenę opłacalności terapii bedakiliną w terapii dodanej do podstawowego schematu przeciwgruźliczego dla MDR-TB (3 produktu lecznicze, na które wyizolowany od chorego patogen wykazał wrażliwość *in vitro*) względem placebo dodanego do tego schematu przeprowadzono wykorzystując technikę użyteczności kosztów (CUA) oraz dodatkowo kosztów-konsekwencji (CCA). Oceny kosztów dokonano z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta. Perspektywa wspólna, jest tożsama z perspektywą NFZ, ponieważ pacjent nie dopłaca do leczenia. Przyjęto 20-letni horyzont czasowy.

Przeprowadzona przez wnioskodawcę analiza ekonomiczna (AE) wykazała, że zastosowanie u chorych bedakiliny dodanej do schematu podstawowego zamiast samego schematu podstawowego związane jest z zyskaniem 1,61 roku życia w pełnym zdrowiu oraz kosztami niższymi o ████████ PLN (technologia oceniana dominuje nad komparatorem), przy czym niższe koszty inkrementalne wynikają z różnic w kosztach hospitalizacji w przyjętym horyzoncie czasowym.

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.

Przeprowadzona przez wnioskodawcę deterministyczna analiza wrażliwości wykazała, iż największy wpływ na wyniki AE miało przyjęcie krótszego czasu do konwersji płwociny, wyższej śmiertelności oraz dłuższej hospitalizacji po konwersji posiewu płwociny w porównaniu z analizą podstawową.

Wątpliwości co do wyników analizy budzi schemat modelowania przyjęty przez wnioskodawcę.

- Efekty zdrowotne związane ze stosowaniem BED w terapii dodanej modelowano znacznie poza horyzont czasowy badań klinicznych (20 lat vs niecałe 2 lata w obu częściach badania C208), zaś taka ekstrapolacja danych wiąże się z niepewnością oszacowań dokonanych na tej podstawie.

- Modelowanie przeprowadzono dla BED w terapii dodanej do podstawowego schematu przeciwwgruźliczego, nie definiując jakie substancje wchodzi w jego skład, analogicznie jak w analizie klinicznej.
- Użyteczność zastosowana w modelu dla stanu po konwersji płwociny na poziomie równym jakości życia w populacji ogólnej nie znajduje uzasadnienia w rzeczywistości, z uwagi na ciężkość choroby i jej zdrowotne konsekwencje (czasami wieloletnie leczenie, wyniszczenie organizmu, nieodwracalne zmiany w tkankach i narządach).
- Modelowanie dla ocenianego leku przeprowadzono względem placebo, podczas gdy istnieje możliwość zastosowania w tym wskazaniu innych leków z grupy 5.
- W modelu nie uwzględniono działań niepożądanych, takich jak zgony, chociaż w analizie klinicznej wykazano istotne statystycznie różnice w tym zakresie na niekorzyść bedakiliny względem placebo. Nie uwzględniono także dla leczenia BED możliwości hospitalizacji po konwersji, a uwzględniono taką możliwość dla placebo. W rzeczywistości nawrót choroby może mieć miejsce także po leczeniu bedakiliną. Dlatego też dominacja BED nad PLC wydaje się wątpliwa.
- W modelu przyjęto także zerowy koszt dla pacjentów utraconych z obserwacji, co nie odpowiada rzeczywistości płatnika.

**Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. nr 122, poz.696 z późn. zm.)**

*Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.*

Analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań klinicznych (RCT) dowodzących przewagi przedmiotowego leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi we wnioskowanym wskazaniu, w rozumieniu ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, w związku z czym zachodzą okoliczności opisane art. 13 ust 3 ustawy o refundacji.

W związku z powyższym oszacowano urzędową cenę zbytu za opakowanie bedakiliny zgodnie z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji. Do obliczeń przyjęto następujące założenia:

- okres terapii przyjęto na 24 tygodnie.
- BED jest stosowana w terapii dodanej do podstawowego schematu przeciwwgruźliczego, dlatego też porównano tę terapię z postępowaniem alternatywnym, uwzględniającym dodanie do podstawowego schematu innego leku z grupy 5.,
- uwzględniono jedynie koszt zakupu substancji czynnych.

Lekiem, którego koszt stosowania jest najniższy jest Lekoklar forte (klarytromycyna), tabl. powł., 500 mg, 28 tabl. w opakowaniu.

Zgodnie z dokonаныmi oszacowaniami urzędowa cena zbytu za opakowanie produktu leczniczego Sirturo powinna wynieść                     

Ograniczeniem niniejszych obliczeń jest fakt, że brak jest danych dotyczących długości ewentualnego stosowania klarytromycyny w schemacie leczenia wielolekoopornej gruźlicy i trudno wskazać jakie

konsekwencje miałyby stosowanie przez tak długi okres tego antybiotyku oraz fakt, że koszty schematów podstawowych również mogą być różne.

### **Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego**

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.*

*Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.*

*Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.*

*Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.*

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.*

Ocenę wpływu na budżet płatnika objęcia refundacją terapii bedakiliną we wnioskowanym wskazaniu wnioskodawca przedstawił w 2-letnim horyzoncie czasowym. Oceny dokonano z perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy wspólnej płatnika publicznego.

Analiza kosztów inkrementalnych pokazała, że dla wariantu najbardziej prawdopodobnego 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] PLN w okresie styczeń-sierpień 2017 roku. Szacowane oszczędności z tytułu zmniejszonej liczby hospitalizacji wynikają według wnioskodawcy z wyższej skuteczności terapii z dodaniem leku Sirturo, a co za tym idzie mniejszej liczbie osób hospitalizowanych w drugim roku.

Wpływ na wiarygodność wyników analizy mają w tym wypadku założenia przełożone bezpośrednio w ślad za analizą ekonomiczną, dotyczące między innymi braku uwzględnienia w modelu działań niepożądanych BED, czy ograniczeń dotyczących doboru komparatora oraz ekstrapolacji danych poza okres obserwacji w badaniach klinicznych. Wobec powyższego wyniki analizy nie odzwierciedlają rzeczywistości płatnika i nie wskazują możliwego obciążenia budżetu w wyniku objęcia refundacją leku Sirturo.

### **Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

Nie dotyczy.

### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

W przypadku ewentualnego wprowadzenia programu lekowego należałoby dostosować zapisy dotyczące przerwania leczenia bedakiliną do aktualnych wytycznych (WHO 2014, CDC 2013), zgodnie z którymi powinno być ono przerwane, m.in. w przypadku zwiększenia poziomu aminotransferaz z towarzyszącym całkowitym zwiększeniem bilirubiny o więcej niż 2 razy powyżej górnej granicy normy.

### **Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej**

Przedstawiona analiza racjonalizacyjna miała na celu wskazanie rozwiązań dotyczących refundacji, które przyniosłyby oszczędności w budżecie płatnika na poziomie odpowiadającym co najmniej wzrostowi wydatków NFZ z tytułu objęcia refundacją wnioskowanego produktu leczniczego.

Wnioskodawca zaproponował rozwiązanie polegające na utworzeniu wspólnej grupy limitowej, w której znalazłyby się leki Baraclude, Viread oraz Hepsera ze względu na zgodność wskazań i przeznaczeń oraz podobną skuteczność i profil bezpieczeństwa.

W wyniku wdrożenia rozwiązania zaproponowanego w analizie racjonalizacyjnej, wnioskodawca szacuje uwolnienie środków w budżecie płatnika publicznego w wysokości około 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.

### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

Odnaleziono 3 rekomendacje kliniczne odnoszące się do zastosowania bedakiliny w leczeniu gruźlicy wielolekoopornej: World Health Organization (WHO) z 2014 i 2013 roku oraz Centers for Disease Control and Prevention (CDC) z 2013 r. W odnalezionych wytycznych zaleca się bedakilinę jako opcję terapeutyczną, którą można dodać do schematu leczenia pacjentów z MDR-TB.

Odnaleziono też 2 rekomendacje refundacyjne, obie z 2015 roku: pozytywna All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) i negatywna Leicestershire Medicines Strategy Group (LMSG).

AWMSG rekomenduje bedakilinę 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.

Natomiast LMSG nie zaleca bedakiliny w MDR-TB z powodu braku danych dotyczących skuteczności klinicznej, priorytetów kosztowych i niepewności odnośnie bezpieczeństwa.

Z danych refundacyjnych dostarczonych przez wnioskodawcę wynika, że lek Sirturo:

- jest finansowany w 15 krajach UE i EFTA (na 30, dla których informacje przekazano), w tym w 2 krajach o zbliżonym do Polski poziomie PKB *per capita* (Portugalia, Słowacja), w 5 krajach nie występuje na rynku (Estonia, Grecja, Litwa, Łotwa, Węgry), a dla 1 kraju nie przedstawiono takich informacji (Chorwacja);
- jest finansowany w 100%, najczęściej bez ograniczeń (6 krajów) lub też jest ograniczone do specjalnych programów leczenia (3 kraje), indywidualnych decyzji (3 kraje, w tym Słowacja), leczenia w szpitalu (2 kraje) czy też ośrodkach akademickich (1 kraj);
- w 1 kraju stosowany jest instrument podziału ryzyka (Włochy).

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 31.03.2015 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLA.4600.47.2015.6.ISU), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia ceny urzędowej produktu leczniczego: Sirturo (bedakilina) 100 mg, 188 tabl., w ramach programu lekowego „Leczenie wielolekoopornej gruźlicy płuc z zastosowaniem bedakiliny (ICD-10 A15)”, na podstawie art. 35 ust. 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 87/2015 z dnia 1 czerwca 2015 roku w sprawie oceny leku Sirturo (bedakilina), EAN 5909991140984, w ramach programu lekowego „Leczenie wielolekoopornej gruźlicy płuc z zastosowaniem bedakiliny (ICD-10: A15)”

## **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 87/2015 z dnia 1 czerwca 2015 roku w sprawie oceny leku Sirturo (bedakilina), EAN 5909991140984, w ramach programu lekowego „Leczenie wielolekoopornej gruźlicy płuc z zastosowaniem bedakiliny (ICD-10: A15)”
2. Raport nr AOTMiT-OT-4351-15/2015. Wniosek o objęcie refundacją leku Sirturo (bedakilina) w ramach programu lekowego: leczenie wielolekoopornej gruźlicy płuc z zastosowaniem bedakiliny (ICD-10: A15). Analiza weryfikacyjna.