



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Deltyba (delamanid) we wskazaniu: gruźlica płuc wielolekooporna

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego
wydawania zgody na refundację

Nr: OT.4211.24.2023

Data ukończenia: 16 listopada 2023 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy – nie dotyczy

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) 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 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców – nie dotyczy

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

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. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Wykaz skrótów

| | |
|---------------|---|
| AE | zdarzenie nieporządane (ang. adverse event) |
| AOTMiT | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji |
| AWSMG | All Wales Medicines Strategy Group |
| ChPL | charakterystyka produktu leczniczego |
| DEL | delamanid |
| FDA | A amerykańska Agencja do Spraw Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration) |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| ICD-10 | Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych |
| MRD | wielolekooporna (ang. multidrug resistant) |
| MZ | Ministerstwo Zdrowia |
| MZ | Minister Zdrowia |
| NICE | National Institute for Health and Care Excellence |
| OB | odczyn Biernackiego |
| PLC | placebo |
| PZA | pirazynamid |
| QTc | skorygowany odstęp QT |
| RCT | randomizowane badanie kliniczne |
| TB | gruźlica (ang. tuberculosis) |
| TEAE | zdarzenia niepożądane zaistniałe podczas leczenia (ang. treatment emergent adverse event) |
| WHO | Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization) |

Spis treści

| | |
|---|-----------|
| Wykaz skrótów | 3 |
| Spis treści | 4 |
| 1. Podstawowe informacje o zleceniu | 5 |
| 2. Przedmiot i historia zlecenia | 6 |
| 2.1. Korespondencja w sprawie | 6 |
| 3. Problem zdrowotny | 7 |
| 3.1. Problem zdrowotny..... | 7 |
| 3.2. Liczebność populacji | 8 |
| 4. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne | 10 |
| 4.1. Technologia oceniana – opis | 10 |
| 4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą | 12 |
| 5. Opinie ekspertów klinicznych | 13 |
| 6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne | 14 |
| 7. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych | 18 |
| 8. Alternatywne technologie medyczne | 20 |
| 9. Wskazanie dowodów naukowych | 21 |
| 9.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych | 21 |
| 9.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa | 21 |
| 9.2.1. Opis badań włączonych do analizy..... | 21 |
| 9.2.2. Wyniki badań włączonych do przeglądu..... | 23 |
| 9.3. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa | 27 |
| 10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych 28 | 28 |
| 10.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce | 28 |
| 10.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców | 28 |
| 11. Kluczowe informacje i wnioski | 30 |
| 12. Źródła..... | 33 |
| 13. Załączniki..... | 34 |
| 13.1. Strategie wyszukiwania publikacji | 34 |
| 13.2. Diagram metodologii dotyczącej włączania badań | 36 |

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD-MM-RRRR) 9.10.2023 r.
i znak pisma zlecającego PLD.45340.2308.2023.1.KB

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

Produkt leczniczy Deltyba (delamanid), tabletki powlekane 50 mg, we wskazaniu: gruźlica płuc wielolekooporna, sprowadzany z zagranicy w oparciu o art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2022 r. poz. 2301 z późn. zm.).

Typ zlecenia: art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826 z późn. zm.)

zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Analizowane technologie medyczne:

- Deltyba (delamanid), tabletki powlekane 50 mg
-

Do finansowania we wskazaniach:

- gruźlica płuc wielolekooporna
-

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 6.10.2023 r., znak PLD.45340.2308.2023.1.KB (data wpływu do AOTMiT: 9.10.2023 r.), Minister Zdrowia na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826, z późn. zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego produktu leczniczego:

- Deltyba (delamanid), tabletki powlekane 50 mg

we wskazaniu: gruźlica płuc wielolekooporna, sprowadzanego z zagranicy w oparciu o art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2022 r. poz. 2301 z późn. zm.).

3. Problem zdrowotny

3.1. Problem zdrowotny

Definicja i etiopatogeneza

Gruźlica jest chorobą zakaźną, wywołaną przez prątki kwasooporne należące do *Mycobacterium tuberculosis complex* – *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*. Gruźlica płuc dotyczy tkanki płucnej (także tchawicy, oskrzeli i krteni). Chory na gruźlicę płuc i gruźlicę pozapłucną to przypadek gruźlicy płuc.

Źródłem prątków gruźlicy jest chory wydalający prątki podczas oddychania, mówienia, a szczególnie kaszlu. Prątki znajdują się w drobnych kropelkach płwociny, które, wysychając w powietrzu, tworzą tzw. jądra kropelek o średnicy 1-5 μm . Zawierają one 2 lub 3 prątki, które mogą być inhalowane aż do pęcherzyków płucnych, zwłaszcza do dolnych części płatów górnych i górnych części płatów dolnych. Prątki są fagocytowane przez makrofagi pęcherzykowe. Jeśli prątków jest mało, mogą być całkowicie usunięte przez nieswoiste mechanizmy bakteriobójcze makrofaga. Przy dużej liczbie prątków lub upośledzeniu odporności mechanizmy te mogą być niewydolne i prątki przez 2-3 tyg. namnażają się wewnątrzkomórkowo. Wskutek tego dochodzi do zniszczenia makrofaga, bakterie wydostają się na zewnątrz i zostają pochłonięte przez inne makrofagi pęcherzykowe i monocyty. Monocyty nie są komórkami pobudzonymi, w związku z czym, prątki mnożą się swobodnie w ich wnętrzu. Rozwijają się miejscowy odczyn zapalny. Następnie powstaje charakterystyczna ziarnina, której elementem jest gruzełek zbudowany ze skupisk makrofagów przyjmujących postać komórek nabłonkowych i komórek olbrzymich Langhansa, które otaczają rozpadłe komórki (makrofagi, monocyty i komórki tkanki płucnej) – tworzy się tzw. martwica serowata.

Mechanizmy cytotoksyczne hamują wzrost populacji prątków po ok. 3 tygodniach, dzięki czemu obszar martwicy serowatej jest niewielki, a pobudzone makrofagi przeciwdziałają rozprzestrzenianiu się zakażenia. W przypadku sprawnie działającej odpowiedzi immunologicznej typu komórkowego zmiany goją się samoistnie poprzez włóknienie. U osób z upośledzoną odpowiedzią komórkową dochodzi do upłynnienia martwicy serowatej, bardzo znacznego mnożenia się prątków i ewentualnego tworzenia się jam.

Zanim rozwinie się swoista odpowiedź immunologiczna makrofagi ze sfagocytowanymi prątkami mogą przedostawać się przez układ limfatyczny do krwi, powodując bakteriemie. Prątki mogą długo pozostawać w organizmie człowieka (utajone zakażenie prątkiem gruźlicy) i nawet po wielu latach dawać początek gruźlicy płuc lub pozapłucnej.

Lekooporność to zmniejszenie wrażliwości prątków gruźlicy na lek w takim stopniu, że badany szczep należy uznać za różniący się od szczepu dzikiego, który nigdy nie miał kontaktu z lekami przeciwprątkowymi. Odporność wielolekowa (MDR) jest wtedy, gdy prątki są odporne, na co najmniej izoniazyd i ryfampicynę.

[Źródło: Szczeklik 2021]

Obraz kliniczny

Objawy ogólnoustrojowe mogą występować niezależnie od umiejscowienia zmian. Należą do nich: podwyższona temperatura ciała, nocne poty, utrata apetytu i spadek masy ciała, złe samopoczucie. Wyniki badań pomocniczych zwykle są prawidłowe, czasami można stwierdzić leukopenię albo leukocytozę, niedokrwistość, wzrost OB, hiponatremię, niekiedy hiperkalcemię. Ponieważ gruźlica współistnieje często z innymi ciężkimi chorobami, obraz kliniczny bywa bardzo zróżnicowany. W przebiegu zakażenia prątkiem gruźlicy może pojawić się rumień guzowaty i pryszczycowate zapalenie spojówek.

Najczęstszym objawem gruźlicy płuc jest przewlekły kaszel, początkowo suchy, a potem wilgotny z wykrztuszaniem śluzowej lub ropnej wydzieliny. Niekiedy następuje krwioplucie. Duszność pojawia się w zaawansowanych postaciach gruźlicy (m. in. w serowatym zapaleniu płuc, prosówce gruźliczej), w których może dojść do niewydolności oddechowej. W badaniu podmiotowym zwykle nie stwierdza się nieprawidłowości, z wyjątkiem chorych z zaawansowanymi zmianami, u których występują przede wszystkim objawy typowe dla nacieku w płucach lub jamy.

Do powikłań gruźlicy układu oddechowego należą:

- choroby opłucnej: odma opłucnowa, ropniak opłucnej, zwłóknienie opłucnej;
- krwotok płucny;
- rozstrzenie oskrzeli;

- marskość płuca;
- grzybnik kropidlakowaty w jamie pogrzałliczej;
- przetoki (np. wężłowo-oskrzelowe);
- amyloidoza.

[Źródło: Szczeklik 2021]

Epidemiologia

Gruźlica jest jedną z głównych przyczyn chorobowości i śmiertelności z powodu chorób zakaźnych. Ocenia się, że 1,7 mld ludności na świecie jest zakażonych prątkiem gruźlicy. W 2019 r. na gruźlicę zachorowało na świecie 10 mln osób, a zmarło z jej powodu 1,2 mln. W Polsce w 2019 r. zarejestrowano 5 321 przypadki (w 2016 r.: 6 444 przypadki) gruźlicy. Zapadalność wyniosła 16,8/100 000, czyli więcej niż średnia z 2018 r. w krajach UE i Europejskiego Obszaru Gospodarczego – 10,2/100 000.

W 2019 r. zapadalność na gruźlicę w Polsce była największa w grupie osób w wieku 45-64 lat (23,9/100 000); zapadalność była >2-krotnie większa u mężczyzn; gruźlica wśród dzieci <14 r.ż. występowała rzadko (81 przypadków, zapadalność 1,4/100 000). Z powodu gruźlicy w Polsce zmarło w 2019 r. 519 osób (współczynnik umieralności 1,4/100 000). W 2019 r. zarejestrowano 41 przypadków gruźlicy wielolekoopornej (MDR-TB), które stanowiły 1,1% przypadków ze znanym wynikiem badania lekowrażliwości (średnia w UE/EOG w 2018 r. wynosiła 3,6%).

[Źródło: Szczeklik 2021]

Leczenie

W leczeniu gruźlicy MDR, w zależności od sytuacji klinicznej, stosuje się skrócony standardowy schemat leczenia albo dłuższe schematy leczenia.

W skróconym schemacie, przez 4-6 miesięcy podaje się PZA (pirazynamid), amikacynę, moksyflokscynę, protionamid, klofazyminę, izoniazyd w dużej dawce i etambutol, a następnie przez kolejne 5 miesięcy PZA, moksyflokscynę, klofazyminę i EMB.

W wydłużonych schematach WHO wyróżnia 3 grupy leków:

- grupa A – leki, które należy wybrać w pierwszej kolejności: lewoflokscyna albo moksyflokscyna, bedakilina i linezonid.
- grupa B – leki dodawane jako kolejne: klofazymina, cykloseryna albo teryzyd.
- grupa C – leki, które stosuje się w razie potrzeby jako uzupełnienie schematu leczniczego: etambutol, **delamanid**, PZA, imipenem z cylastyną, meropenem, amikacyna lub SM, etionamid/protionamid, PAS.

W wybranych przypadkach, w razie nieskuteczności leczenia farmakologicznego, pomocne jest leczenie chirurgiczne.

[Źródło: Szczeklik 2021]

Rokowanie

Wczesne wykrycie i zastosowanie pełnego leczenia w większości przypadków prowadzi do wyleczenia. W przypadku nieoptymalnego leczenia bądź jego braku może dojść do zgonu (gruźlica jest jedną z głównych przyczyn chorobowości i śmiertelności z powodu chorób zakaźnych).

[Źródło: Szczeklik 2021]

3.2. Liczebność populacji

Dane NFZ

Dane NFZ dotyczące liczby chorych na gruźlicę płuc pozyskano przy uwzględnieniu kodów:

- A15.0 – Gruźlica płuc, potwierdzona mikroskopowym badaniem płwociny, z posiewem lub bez posiewu;
- A15.1 – Gruźlica płuc potwierdzona wyłącznie posiewem;
- A15.2 – Gruźlica płuc potwierdzona histologicznie;

- A15.3 – Gruźlica płuc potwierdzona nieokreślonymi metodami;
- A16.0 – Gruźlica płuc, bakteriologicznie i histologicznie ujemna;
- A16.1 – Gruźlica płuc, badań bakteriologicznych i histologicznych nie przeprowadzono;
- A16.2 – Gruźlica płuc, bez informacji o potwierdzeniu bakteriologicznym lub histologicznym;
- A16.3 – Gruźlica wewnątrzpiersiowych węzłów chłonnych, bez informacji o potwierdzeniu bakteriologicznym lub histologicznym.

Tabela 1. Liczba pacjentów chorujących na gruźlicę płuc

| Rok | Liczba pacjentów | | | |
|------|------------------|----------|----------|------|
| | 0-2 lat | 3-17 lat | ≥ 18 lat | suma |
| 2018 | 53 | 193 | 8598 | 8844 |
| 2019 | 59 | 198 | 8167 | 8424 |
| 2020 | 24 | 121 | 6458 | 6603 |
| 2021 | 14 | 82 | 5951 | 6047 |
| 2022 | 15 | 105 | 6592 | 6712 |

Biorąc pod uwagę dane epidemiologiczne na podstawie Szczeklik 2021, ok 1,1% (średnia dla UE/EOG w 2018 r. wynosiła 3,6%) pacjentów ze znanym wynikiem badania lekowrażliwości rozwinęło wielolekooporność oszacowano liczbę pacjentów, z rozpoznaniem gruźlicy płuc wielolekoopornej.

Tabela 2. Liczba pacjentów chorujących na gruźlicę płuc (dane epidemiologiczne dla Polski)

| Rok | Liczba pacjentów | | | |
|------|------------------|----------|----------|------|
| | 0-2 lat | 3-17 lat | ≥ 18 lat | suma |
| 2018 | 1 | 2 | 95 | 97 |
| 2019 | 1 | 2 | 90 | 93 |
| 2020 | 0 | 1 | 71 | 73 |
| 2021 | 0 | 1 | 65 | 67 |
| 2022 | 0 | 1 | 73 | 74 |

Tabela 3. Liczba pacjentów chorujących na gruźlicę płuc (dane epidemiologiczne – średnia w UE/EOG)

| Rok | Liczba pacjentów | | | |
|------|------------------|----------|----------|------|
| | 0-2 lat | 3-17 lat | ≥ 18 lat | suma |
| 2018 | 2 | 7 | 292 | 301 |
| 2019 | 2 | 7 | 278 | 286 |
| 2020 | 1 | 4 | 220 | 225 |
| 2021 | 0 | 3 | 202 | 206 |
| 2022 | 1 | 4 | 224 | 228 |

Opinie ekspertów klinicznych

Do dnia zakończenia prac nad raportem nie uzyskano odpowiedzi od żadnego z ankietowanych ekspertów.

W swojej opinii w 2018 r. Konsultant Wojewódzki w dz. chorób płuc, w ramach oszacowania populacji z gruźlicą płuc wielolekooporną wskazał: „MDR-TB: Chorobowość ok. 200 pacjentów, zapadalność ok. 40 pacjentów umieralność i śmiertelność trudna do wymierzenia”. [OT.4311.19.2018]

4. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne

4.1. Technologia oceniana – opis

Status rejestracyjny i refundacyjny

Produkt leczniczy Deltyba (delamanid) nie znajduje się w obrocie na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe informacje dotyczące produktu leczniczego Deltyba (delamanid).

Tabela 4. Informacje dotyczące produktu leczniczego Deltyba (delamanid)

| | |
|---------------------------------------|--|
| Nazwa produktu leczniczego | Deltyba (delamanid), tabletki powlekane 50 mg |
| Podmiot odpowiedzialny | Otsuka Novel Products GmbH |
| Postać i droga podania | tabletki powlekane podawane doustnie |
| Opakowanie | tabletki powlekane 50 mg, 48 tabletek |
| Skład jakościowy i ilościowy | każda tabletki powlekana zawiera 50 mg delamanidu |
| Wskazania | Produkt Deltyba jest wskazany do stosowania w ramach leczenia skojarzonego wielolekoopornej gruźlicy płuc (ang. multi-drug resistant tuberculosis; MDR-TB) u dorosłych pacjentów, młodzieży, dzieci i niemowląt o masie ciała co najmniej 10 kg, gdy ze względu na brak tolerancji lub oporność nie da się zastosować innego schematu leczenia. |
| Dawkowanie | <p>Leczenie delamanidem powinno być rozpoczynane i monitorowane wyłącznie przez lekarza doświadczonego w leczeniu zakażeń, spowodowanych przez szczepy Mycobacterium tuberculosis odporne na wiele leków.</p> <p>Delamanid musi być zawsze podawany w ramach leczenia skojarzonego wielolekoopornej gruźlicy (MDR-TB). Leczenie skojarzone należy kontynuować po zakończeniu 24-tygodniowego okresu leczenia delamanidem, zgodnie z wytycznymi WHO.</p> <p>Zaleca się podawanie delamanidu w ramach bezpośrednio nadzorowanej terapii (ang. directly observed therapy; DOT).</p> <p><u>Dorośli</u></p> <p>Zalecana dawka dla dorosłych to 100 mg dwa razy na dobę, przez 24 tygodnie.</p> <p><u>Dzieci i młodzież</u></p> <p>Młodzież i dzieci o masie ciała:</p> <ul style="list-style-type: none"> od ≥ 30 kg do < 50 kg: zalecana dawka wynosi 50 mg dwa razy na dobę przez 24 tygodnie, > 50 kg: zalecana dawka wynosi 100 mg dwa razy na dobę przez 24 tygodnie. <p>W przypadku masy ciała poniżej 30 kg patrz ChPL Deltyba 25 mg tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej.</p> <p>Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Deltyba u dzieci o masie ciała poniżej 10 kg.</p> <p><u>Okres trwania leczenia</u></p> <p>Łączny czas trwania leczenia delamanidem wynosi 24 tygodnie. Dane dotyczące dłuższego czasu trwania leczenia są bardzo ograniczone. Jeśli leczenie delamanidem zostanie uznane za konieczne po upływie 24 tygodni w celu uzyskania wyleczenia, można rozważyć dłuższy czas leczenia.</p> |
| Środki ostrożności | <p>Nie ma danych klinicznych dotyczących stosowania delamanidu w leczeniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> gruźlicy pozapłucnej (np. ośrodkowego układu nerwowego, kości), zakażeń mykobakteriami innymi niż mykobakterie należące do grupy M. tuberculosis complex, utajonego zakażenia M. tuberculosis. <p>Nie ma danych klinicznych dotyczących stosowania delamanidu w ramach skojarzonego leczenia zakażeń szczepami M. tuberculosis wrażliwymi na leki.</p> |
| Status leku sierocego | tak |
| Warunki dopuszczenia do obrotu | <p>Produkt oznaczony symbolem czarnego trójkąta – konieczność dodatkowego monitorowania.</p> <p>Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs): Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa</p> |

| | |
|--|---|
| | <p>w art. 107c ust.7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.</p> <p>Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.</p> |
|--|---|

Źródło: ChPL Detyba, strona EMA

4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Produkt leczniczy Deltyba (delamanid) nie był do tej pory przedmiotem oceny w AOTMiT.

5. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 7 ekspertów klinicznych. Do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem nie uzyskano odpowiedzi od żadnego z ekspertów.

6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniu 3.11.2021 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było odnalezienie wytycznych dotyczących leczenia wielolekoopornej gruźlicy płuc (multidrug-resistant tuberculosis, MDR-TB).

Przeszukano następujące źródła:

- American Thoracic Society (www.thoracic.org);
- European Respiratory Society (www.ersnet.org);
- Guidelines International Network (GIN; <http://www.g-i-n.net/>);
- Infectious Disease Society of America (www.idsociety.org);
- National Guideline Clearinghouse (NGC; <https://www.guideline.gov/>);
- National Health and Medical Research Council (NHMRC; <https://www.nhmrc.gov.au/>);
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE; <https://www.nice.org.uk/>);
- Polskie Towarzystwo Chorób Płuc (www.ptchp.org);
- Polskie Towarzystwo Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych (<http://www.pteilchz.org.pl/>);
- Prescrire International (<http://english.prescrire.org>);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN; <http://www.sign.ac.uk/>); Sumsearch 2 (<http://sumsearch.org/>);
- Trip DataBase (<https://www.tripdatabase.com/>);
- World Health Organization (<http://www.who.int/publications/guidelines/tuberculosis/en/>).

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 4 rekomendacje dotyczące leczenia gruźlicy płuc wielolekoopornej: ERS/ECDC 2018, NICE 2016, ATS/CDC/ERS/IDSA 2019 oraz WHO 2020¹. W ramach wyszukiwania odnaleziono też aktualizację wytycznych WHO z 2020 r. (tj. WHO 2022), jednakże ze względu na to, że dokument ten dotyczył wyłącznie leczenia gruźlicy lekozależnej, analitycy Agencji odstąpili od przedstawienia go.

Wytyczne ERS/ECDC 2018, ATS/CDC/ERS/IDSA 2019 oraz wytyczne WHO 2020 wskazują na możliwość zastosowania delamanidu jako jednej z opcji leczenia stosowanej w MDR-TB. Należy wziąć pod uwagę, że na leczenie gruźlicy wielolekoopornej składa się wiele leków, które wchodzi w schematy terapeutyczne dopasowane pod konkretnego pacjenta, ze względu na preferencje, wrażliwość czy oporność na konkretną substancję.

Wytyczne ATS/CDC/ERS/IDSA 2019 dot. leczenia gruźlicy wielolekoopornej, rekomendują stosowanie lewofloksacyny/moksyfloksacyny i bedakiliny. Autorzy sugerują włączenie do schematu leczenia klofazyminy obok linezolidu, cykloseryny, etambutolu, pirazynamidu, amikacyny lub streptomycyny i karbapenemów. W wytycznych sugeruje się niestosowanie etionamidu/protionamidu, jeśli dostępne są bardziej skuteczne leki, aby stworzyć schemat z co najmniej pięcioma lekami. W przypadku delamanidu wytyczne ATS/CDC/ERS/IDSA są zgodne z warunkowym zaleceniem wytycznych WHO 2019 i delamanid może być może być włączony do leczenia pacjentów z oporną na MDR/ryfampinę (RR)-TB w wieku >3 lat leczonych dłuższymi schematami.

W ramach wytycznych WHO 2020 eksperci wyszczególnili, iż u pacjentów z MDR/ oporną na ryfampicyną gruźlicę (ang. rifampicin-resistant RR-TB) stosujących dłuższe schematy leczenia należy uwzględnić wszystkie trzy leki z grupy A (lewofloksacyna lub moksyfloksacyna, bedakilina i linezolid) i co najmniej jeden lek z grupy B (klofazymina i cykloseryna lub teryzydron). Jeżeli schemat nie może zostać stworzony z leków wyłącznie z grupy A i B, należy uzupełnić schemat dodając leki z grupy C (etambutol, delamanid, pirazynamid, cylastatyna+imipenem lub meropenem, amikacyna (lub streptomycyna), etionamid lub protionamid oraz kwas p-aminosalicylowy). Wytyczne wskazują, że delamanid można włączyć do dłuższych schematów leczenia MDR/RR-TB u pacjentów w wieku 3 lat lub więcej.

¹ <https://who.tuberculosis.recmep.org/recommendations> (data dostępu: 9.11.2023 r.)

Rekomendacje ERS/ECDC 2018 opierają się na aktualizacji wytycznych WHO z 2018 r., w ramach leków stosowanych w grupie C (leki w celu uzupełnienia schematu leczenia, gdy nie ma możliwości stosowania schematów z grupy A i B) w leczeniu gruźlicy wielolekoopornej wymienia się między innymi delamanid.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Przegląd postępowania w ocenianym wskazaniu wg wytycznych praktyki klinicznej

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje |
|--------------------------------|---|
| ERS/ECDC 2018 (Europa) | <p><u>Standardy leczenia gruźlicy w Unii Europejskiej</u></p> <p>Wytyczne zalecają stosowanie schematów rekomendowanych przez zaktualizowane wytyczne WHO z 2018 roku. W leczeniu gruźlicy wielolekoopornej zaleca się leki z 3 grup:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Grupa A: zawiera trzy substancje: lewofloksacyna lub moksyflokscacyna, bedakilina, linezolid; • Grupa B: zawiera dwie substancje: klofazymina, cyklooseryna lub teryzydron; • Grupa C: w celu uzupełnienia schematu leczenia, gdy nie można zastosować leków z grup A i B: etambutol, delamanid, pirazyamid, imipen z cylastyną lub meropen, amikacyna (lub streptomycyna), etionamid lub protionamid, kwas p-aminosalicylowy. <p>Schemat leczenia gruźlicy wielolekoopornej polega na podaniu leków w kolejności malejącej, w jakiej są one wymienione w trzech grupach (A, B i C):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) włączenie wszystkich trzech leków z grupy A (chyba, że nie można ich zastosować); 2) dodanie obu leków z grupy B (chyba, że nie można ich zastosować); 3) dodanie leków z grupy C w celu uzupełnienia schematu, gdy nie można zastosować leków z grup A i B. <p>Zgodnie z wytycznymi WHO dłuższe schematy leczenia gruźlicy wielolekoopornej zwykle trwają od 18 do 20 miesięcy i mogą być standaryzowane lub zindywidualizowane. Schematy te są zwykle zaprojektowane tak, aby zawierały co najmniej pięć leków uważanych za skuteczne.</p> <p><i>Siła zaleceń: brak informacji</i></p> |
| NICE 2016 (Wielka Brytania) | <p><u>Schematy postępowania u pacjentów z gruźlicą wielolekooporną</u></p> <p>U pacjentów z podejrzeniem gruźlicy powinno wykonać się szybkie testy diagnostyczne na oporność na ryfampicynę, jeśli występuje jeden z wymienionych czynników ryzyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> • historia wcześniejszego leczenia farmakologicznego gruźlicy (szczególnie nieprzestrzeganie leczenia); • kontakt z pacjentem z rozpoznaniem gruźlicy wielolekoopornej; • urodzenie lub zamieszkanie w kraju, w którym według danych WHO występuje wysoki odsetek (5% lub więcej) nowych przypadków gruźlicy wielolekoopornej. <p>W przypadku pozytywnego testu na oporność na ryfampicynę należy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kontrolować poziom infekcji do czasu aż infekcja płuc lub krtani nie zostanie wykluczona; • przeprowadzać leczenie pod nadzorem zespołu posiadającego doświadczenie w leczeniu MDR-TB; • zaproponować leczenie schematem 6 substancji, na które prątki gruźlicy są wrażliwe; • wykonać test na oporność na leki stosowane w II linii leczenia. <p>Jeśli szybki test diagnostyczny amplifikacji kwasu nukleinowego dla kompleksu <i>M.tuberculosis</i> jest pozytywny, ale oporność na ryfampicynę nie zostanie wykryta należy zastosować leczenie standardowymi schematami, jak w leczeniu gruźlicy lekoopornej.</p> <p>Jeśli szybki test diagnostyczny amplifikacji kwasu nukleinowego dla kompleksu <i>M.tuberculosis</i> jest negatywny u pacjentów z wysokim ryzykiem MDR-TB należy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • jeśli to możliwe uzyskać dalsze próbki do badania amplifikacji kwasu nukleinowego i hodowli; • zastosować szybki test diagnostyczny oporności na ryfampicynę w hodowlach, które uzyskały wynik dodatni dla kompleksu <i>M. tuberculosis</i> • jeśli pacjent czuje się dobrze należy rozważyć wstrzymanie leczenia przed uzyskaniem wyników kolejnych testów; • jeśli konieczne jest pilne leczenie, należy rozważyć postępowanie jak w przypadku gruźlicy wielolekoopornej do czasu uzyskania wyników kolejnych testów. <p>Należy rozważyć leczenie chirurgiczne u pacjentów z MDR-TB jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> • optymalne leczenie pod obserwacją nie przynosi efektów; • leczenie może nie przynieść efektów ze względu na zaawansowaną MDR-TB. <p>W wytycznych nie wskazano zalecanych schematów leczenia gruźlicy płuc wielolekoopornej.</p> <p><i>Siła zaleceń: brak informacji</i></p> |
| ATS/CDC/ERS/DSA 2019 (Świat) | <p><u>Wytyczne dotyczące leczenia gruźlicy lekoopornej</u></p> <p><u>Zalecenia dotyczące wyboru skutecznego schematu leczenia MDR-TB i czasu trwania leczenia (zalecenia warunkowe, bardzo niska pewność dowodów):</u></p> |

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje |
|--------------------------------|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> • stosowanie co najmniej pięciu leków w fazie intensywnego leczenia i czterech leków w fazie kontynuacji leczenia; • czas trwania intensywnej fazy leczenia od 5 do 7 miesięcy po konwersji hodowli; • łączny czas trwania leczenia od 15 do 21 miesięcy po konwersji hodowli; • u pacjentów z pre-XDR-TB (ang. pre-extremely drug-resistant) i XDR-TB, którzy są podgrupami MDR-TB, całkowity czas leczenia od 15 do 24 miesięcy po konwersji hodowli. <p><u>Rekomendowany wybór leków doustnych w leczeniu MDR-TB:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • włączenie do schematu leczenia fluorochinolonu późniejszej generacji (lewofloksacyna lub moksyflokscyna). (Silne zalecenie, niska pewność dowodów); • włączenie do schematu leczenia bedakiliny (Silne zalecenie, bardzo niska pewność dowodów). <p><u>Sugerowane włączenie do schematu leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • linezolidu, klofazyminy, cykloseryny (zalecenia warunkowe, bardzo niska pewność dowodów); • etambutolu – tylko wtedy, gdy nie można połączyć innych, bardziej skutecznych leków, tak aby osiągnąć łącznie pięć leków w schemacie (zalecenia warunkowe, bardzo niska pewność dowodów); • pirazynamidu do schematu leczenia pacjentów z MDR-TB lub gruźlicą oporną na izoniazyd, ale bez oporności na pirazynamid (zalecenia warunkowe, bardzo niska pewność dowodów); • amikacyny lub streptomycyny, w przypadku potwierdzenia wrażliwości na nie (zalecenia warunkowe, bardzo niska pewność dowodów); • karbapenemów (zawsze należy stosować z amoksycyliną-kwasem klawulanowym) (zalecenia warunkowe, bardzo niska pewność dowodów). <p>Panel ekspertów niniejszych wytycznych nie był w stanie wydać zaleceń klinicznych dla delamanidu ze względu na brak odnalezienia odpowiedniej jakości danych. Zgodnie z warunkowym zaleceniem wytycznych WHO 2019, delamanid może być włączony do leczenia pacjentów z oporną na MDR/ryfampinę (RR)-TB w wieku >3 lat leczonych dłuższymi schematami.</p> <p><u>Nie zaleca się stosowania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • amoksycyliny/kwasu klawulanowego, z wyjątkiem sytuacji, gdy pacjent otrzymuje karbapenem, a konieczne jest włączenie kwasu klawulanowego (silne zalecenie, bardzo niska pewność dowodów); • makrolidów – azytromycyny i klarytromycyny (silne zalecenie, bardzo niska pewność dowodów). <p><u>Sugerowane jest niestosowanie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • etionamidu/protionamidu, jeśli dostępne są bardziej skuteczne leki, aby stworzyć schemat z co najmniej pięcioma lekami (zalecenie warunkowe, bardzo niska pewność dowodów); • kwasu p-aminosalicylowego, jeśli dostępne są bardziej skuteczne leki, aby stworzyć schemat z co najmniej pięcioma lekami (zalecenie warunkowe, bardzo niska pewność dowodów); • kanamycyny lub kapreomycyny (zalecenie warunkowe, bardzo niska pewność dowodów). <p><u>Poziom i siła rekomendacji zostały oparte na skali GRADE:</u></p> <p><u>Poziom rekomendacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>silny:</i> Zdecydowana większość osób powinna otrzymać zalecany sposób postępowania. Przestrzeganie tego zalecenia zgodnie z wytycznymi może być wykorzystane jako kryterium jakości lub wskaźnik skuteczności. • <i>Warunkowy:</i> Należy wybrać metodę dostosowaną do pacjenta. Lekarze mogą poświęcać więcej czasu ze względu na dostosowanie terapii do pacjenta podejmowanie decyzji może być dłuższe. <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>bardzo niska:</i> rzeczywisty efekt prawdopodobnie znacznie różni się od oszacowanego; • <i>niska:</i> prawdziwy efekt może znacznie różnić się od oszacowanego efektu; • <i>umiarkowana:</i> autorzy uważają, że rzeczywisty efekt jest prawdopodobnie zbliżony do oszacowanego efektu; • <i>wysoka:</i> autorzy mają dużą pewność, że rzeczywisty efekt jest podobny do oszacowanego efektu. |
| WHO 2020 (Świat) | <p><u>Dokument stanowi skonsolidowane wytyczne WHO dotyczące leczenia gruźlicy wielolekoopornej:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów z gruźlicą z potwierdzoną wrażliwością na ryfampicynę, oporną na izoniazyd (ang. rifampicin-susceptible, isoniazid-resistant tuberculosis, Hr-TB) zaleca się leczenie ryfampicyną, etambutolem, pirazynamidem i lewofloksacyną przez 6 miesięcy. Natomiast nie zaleca się dodanie do schematu streptomycyny lub innych środków w iniekcji. (Rekomendacja warunkowa, bardzo niska pewność oszacowań efektu); • Krótszy schemat leczenia wielolekoopornej lub opornej na ryfampicynę gruźlicy (MDR/RR-TB) z podawaną doustnie bedakiliną trwający 9-12 miesięcy rekomendowany jest u pacjentów, którzy nie stosowali leków stosowanych w II linii leczenia TB ponad miesiąc oraz wykluczono oporność na fluorochinolony. (Rekomendacja warunkowa, bardzo niska pewność oszacowań efektu); • U pacjentów z MDR/RR-TB stosujących dłuższe schematy leczenia należy uwzględnić wszystkie trzy leki z grupy A (lewofloksacyna lub moksyflokscyna, bedakilina i linezolid); i co najmniej jeden lek z grupy B (klofazymina i cykloseryna lub teryzyd), aby rozpocząć leczenie od co najmniej czterech leków przeciwgruźliczych, które są prawdopodobnie skuteczne. Co najmniej 3 leki powinny być włączone do końca leczenia, jeśli leczenie bedakilina zostało przerwane. Jeżeli stosuje się tylko jedną lub dwie substancje z grupy A, należy uwzględnić obie substancje z grupy B. Jeżeli schemat nie może zostać stworzony z leków wyłącznie z grupy A i B, należy uzupełnić schemat dodając leki z grupy C (etambutol, delamanid, pirazynamid, |

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje |
|--------------------------------|--|
| | <p>cylostatyna+imipenem lub meropenem, amikacyna (lub streptomycyna), etionamid lub protionamid oraz kwas p-aminosalicylowy). (Rekomendacja warunkowa, bardzo niska pewność oszacowań efektu);</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kanamycyny i kapreomycyny nie należy włączać do leczenia pacjentów z MDR/RR-TB stosujących dłuższe schematy leczenia. (Rekomendacja warunkowa, bardzo niska pewność oszacowań efektu); • Lewofloksacynę lub moksyflokscynę należy włączyć do leczenia pacjentów z MDR/RR-TB stosujących dłuższe schematy leczenia. (Silna rekomendacja, umiarkowana pewność oszacowań efektu); • Bedakilinę należy włączyć do dłuższych schematów leczenia gruźlicy wielolekoopornej (MDR-TB) u pacjentów w wieku 18 lat lub starszych. (Silna rekomendacja, umiarkowana pewność oszacowań efektu); • Bedakilinę można również włączyć do dłuższych schematów MDR-TB u pacjentów w wieku 6–17 lat. (Rekomendacja warunkowa, bardzo niska pewność oszacowań efektu); • Linezolid należy włączyć do leczenia pacjentów z MDR/RR-TB stosujących dłuższe schematy leczenia. (Silna rekomendacja, umiarkowana pewność oszacowań efektu); • Klofazyminę i cykloserynę lub teryzydron można włączyć do leczenia pacjentów z MDR/RR-TB stosujących dłuższe schematy leczenia. (Rekomendacja warunkowa, bardzo niska pewność oszacowań efektu); • Etambutol można włączyć do leczenia pacjentów z MDR/RR-TB stosujących dłuższe schematy leczenia. (Rekomendacja warunkowa, bardzo niska pewność oszacowań efektu); • Delamanid można włączyć do dłuższych schematów leczenia MDR/RR-TB u pacjentów w wieku 3 lat lub więcej. (Rekomendacja warunkowa, umiarkowana pewność oszacowań efektu); • Pirazynamid można włączyć do leczenia pacjentów z MDR/RR-TB stosujących dłuższe schematy leczenia. (Rekomendacja warunkowa, bardzo niska pewność oszacowań efektu); • Cylostatyna+imipenem lub meropenem można włączyć do leczenia pacjentów z MDR/RR-TB stosujących dłuższe schematy leczenia. (Rekomendacja warunkowa, bardzo niska pewność oszacowań efektu); • Amikacynę można włączyć do leczenia pacjentów z MDR/RR-TB w wieku 18 lat lub starszych, stosujących dłuższe schematy leczenia, jeśli wykazano wrażliwość oraz można zapewnić odpowiednie środki monitorowania działań niepożądanych. Jeśli amikacyna nie jest dostępna, streptomycyna może zastąpić amikacynę na tych samych zasadach. (Rekomendacja warunkowa, bardzo niska pewność oszacowań efektu); • Etionamid lub protionamid można włączyć do leczenia pacjentów z MDR/RR-TB stosujących dłuższe schematy leczenia tylko wtedy, gdy nie stosuje się bedakiliny, linezolidu, klofazyminy lub delamanidu lub jeśli nie są możliwe lepsze opcje stworzenia schematu. (Rekomendacja warunkowa przeciwko stosowaniu, bardzo niska pewność oszacowania efektu); • Kwas p-aminosalicylowy można włączyć do leczenia pacjentów z MDR/RR-TB stosujących dłuższe schematy leczenia tylko wtedy, gdy nie stosuje się bedakiliny, linezolidu, klofazyminy lub delamanidu lub jeśli nie są możliwe lepsze opcje doboru schematu leczenia. (Rekomendacja warunkowa niestosowania, bardzo niska pewność oszacowania efektu); • Nie należy włączać kwasu klawulanowego do leczenia pacjentów z MDR/RR-TB stosujących dłuższe schematy leczenia. (Silna rekomendacja przeciwko stosowaniu, niska pewność oszacowania efektu); • U pacjentów z MDR/RR-TB stosujących dłuższe schematy leczenia sugerowany jest całkowity czas trwania leczenia wynoszący 18–20 miesięcy; czas trwania może być modyfikowany w zależności od odpowiedzi pacjenta na leczenie. (Rekomendacja warunkowa, bardzo niska pewność oszacowań efektu); • U pacjentów z MDR/RR-TB stosujących dłuższe schematy leczenia sugerowany jest czas trwania leczenia 15-17 miesięcy po konwersji kultury u większości pacjentów; czas trwania może być modyfikowany w zależności od odpowiedzi pacjenta na terapię. (Rekomendacja warunkowa, bardzo niska pewność oszacowań efektu); • U pacjentów z MDR/RR-TB stosujących dłuższe schematy leczenia zawierające amikacynę lub streptomycynę, sugeruje się intensywną fazę trwającą 6–7 miesięcy; czas trwania może być modyfikowany w zależności od odpowiedzi pacjenta na leczenie. (Rekomendacja warunkowa, bardzo niska pewność oszacowań efektu). <p><u>Leczenie gruźlicy wielolekoopornej u dzieci i młodzieży:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • U dzieci z gruźlicą MDR/RR w wieku poniżej 6 lat można stosować wyłącznie doustny schemat leczenia zawierający bedakilinę. (Rekomendacja silna, bardzo niska pewność oszacowań efektu). • U dzieci z gruźlicą MDR/RR w wieku poniżej 3 lat można stosować delamanid w ramach dłuższych schematów leczenia. (Rekomendacja silna, bardzo niska pewność oszacowań efektu). <p><u>Poziom rekomendacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>silny (rekomendacja stosowana przez większość osób);</i> • <i>warunkowy (większość osób chce ją stosować, ale mogą potrzebować dodatkowej konsultacji z personelem medycznym).</i> <p><u>Sila rekomendacji (pewność oszacowań efektu): polega na ocena stopnia, w jakim możemy być pewni, że oszacowanie skutków jest prawidłowe. Może być:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>bardzo niska;</i> • <i>niska;</i> • <i>umiarkowana;</i> • <i>wysoka.</i> |

Skróty: MDR-TB – gruźlica wielolekooporna (ang. multidrug- resistant tuberculosis); RR-TB – gruźlica oporna na ryfampicynę (ang. rifampicin-resistant tuberculosis), FDC – lek wieloskładnikowy (ang. Fixed dose combination), NICE – National Institute for Health and Care Excellence, ART – leczenie antyretrowirusowe (ang. antiretroviral treatment)

7. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Deltyba (delamanid) we wskazaniu gruźlica płuc wielolekooporna, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA i organizacji ochrony zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>;
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- Walia – <http://www.awmsg.org/>;
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>;
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca/>;
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>;
- Australia – <http://www.health.gov.au> oraz <https://www.pbs.gov.au/pbs/home>;
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>.

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 7 listopada 2023 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Deltyba, delamanid. Włączano dokumenty opublikowane w języku angielskim. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 rekomendację pozytywną. W rekomendacji tej powołano się na fakt rejestracji leku Deltyba (delamanid) w Europie. Uznano, iż dodatkową korzyść medyczną uważa się za udowodnioną poprzez wydanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Rekomendacje refundacyjne dla leku Deltyba (delamanid) w ocenianym wskazaniu

| Organizacja, rok | Wskazanie | Treść i uzasadnienie |
|------------------|---|--|
| G-BA 2022 | Gruźlica płuc wielolekooporna, u pacjentów o masie ciała ≥ 10 kg | <p>Rekomendacja pozytywna</p> <p>Lek Deltyba (delamanid) jest wskazany jako część odpowiedniego schematu leczenia skojarzonego wielolekoopornej gruźlicy płuc (MDR-TB) u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt o masie ciała co najmniej 10 kg, gdy nie można ustalić innego schematu leczenia ze względu na oporność lub tolerancję.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Delamanid został zatwierdzony jako produkt leczniczy do leczenia chorób rzadkich zgodnie z Rozporządzeniem (WE) nr 141/2000 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 16 grudnia 1999 r. w sprawie leków sierocych. Dodatkową korzyść medyczną uważa się za udowodnioną poprzez wydanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.</p> <p>Wspólny Komitet Federalny (G-BA) określił zakres dodatkowego świadczenia dla liczby pacjentów i grup pacjentów, dla których istnieje terapeutycznie istotna dodatkowa korzyść:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dorośli chorzy na wielolekooporną gruźlicę płuc, u których nie można w inny sposób ustalić skutecznego schematu leczenia ze względu na oporność lub tolerancję: niewymierna dodatkowa korzyści, ponieważ dane naukowe nie pozwalają na określenie ilościowe; • dzieci i młodzież z wielolekooporną gruźlicą płuc i masą ciała co najmniej 10 kg, u których nie można w inny sposób ustalić skutecznego schematu leczenia ze względu na oporność lub tolerancję: niewymierna dodatkowa korzyści, ponieważ dane naukowe nie pozwalają na określenie ilościowe. <p>Zaleca się stosowanie delamanidu w ramach terapii bezpośrednio obserwowanej (DOT).</p> <p>W rekomendacji podkreślono, że ten produkt leczniczy został zatwierdzony na „warunkach specjalnych”. Oznacza to, że oczekuje się dalszych dowodów na korzyść produktu leczniczego. Europejska Agencja Leków będzie oceniać nowe informacje o tym produkcie leczniczym co najmniej raz w roku i w razie potrzeby aktualizować informacje o produkcie.</p> <p>W rekomendacji wskazano, iż roczny koszt dorosłych pacjentów delamanidem wyniósł 23 748,34 €/os., natomiast roczny koszt leczenia dzieci i młodzieży: 11 874,17-23 748,34 €/os.</p> |

Ponadto, na stronie walijskiej agencji AWMSG² odnaleziono informację, iż ze względu na brak złożenia wniosku refundacyjnego przez podmiot odpowiedzialny, lek Deltyba (delamanid) stosowany w ramach schematu

² <https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/delamanid-deltyba/> (data dostępu: 7.11.2023 r.)

skojarzonego leczenia wielolekoopornej gruźlicy płuc (MDR-TB) u dorosłych pacjentów, u których nie można w inny sposób ustalić skutecznego schematu leczenia ze względu na oporność lub tolerancję, nie może zostać dopuszczony do stosowania w ramach NHS Wales.

8. Alternatywne technologie medyczne

Tabela 7. Alternatywne technologie medyczne dla leku Deltyba (delamanid) w leczeniu gruźlicy płuc wielolekoopornej

| Komparator | Uzasadnienie |
|---|---|
| Lamprene³ Trecator/Ethide Cyclorine | <p>Zgodnie z zapisami w ChPL Deltyba, delamanid jest wskazany do stosowania w ramach leczenia skojarzonego wielolekoopornej gruźlicy płuc (ang. multi-drug resistant tuberculosis; MDR-TB) u dorosłych pacjentów, młodzieży, dzieci i niemowląt o masie ciała co najmniej 10 kg, gdy ze względu na brak tolerancji lub oporność nie da się zastosować innego schematu leczenia. Doprecyzowano także, iż przy ustalaniu schematu leczenia należy wziąć pod uwagę oficjalne wytyczne dotyczące właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych.</p> <p>W zakresie wskazanym w ChPL, delamanid jest wskazany jako lek stosowany w przypadku braku możliwości zastosowania innego schematu leczenia, tym samym nie ma dla niego alternatywnej technologii medycznej.</p> <p>Mając na uwadze treść zlecenia MZ, w którym określono wskazanie: gruźlica płuc wielolekooporna, możliwe mogłoby być także stosowanie delamanidu w populacji szerszej niż zarejestrowana (off-label) obejmującej pacjentów z masie ciała poniżej 10 kg, oraz pacjentów, u których możliwe byłoby zastosowanie innych technologii medycznych. Tym samym jako alternatywne technologie dla delamanidu we wskazaniach off-label przyjęto Lamprene, Trecator/Ethide oraz Cyclorine, wskazane w zleceniu MZ, jako inne produkty lecznicze sprowadzane w ramach importu docelowego w analizowanym wskazaniu.</p> |

³ W leczeniu gruźlicy produkt leczniczy Lamprene jest stosowany *off-label*.

9. Wskazanie dowodów naukowych

9.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu identyfikacji dowodów naukowych dostarczających informacji na temat ocenianej substancji czynnej przeprowadzono przegląd systematyczny następujących baz informacji medycznej: Medline (przez PubMed), Embase oraz Cochrane Library. Wyszukiwanie przeprowadzono 27.10.2023 r. Zastosowane strategie wyszukiwania dla poszczególnych baz zostały przedstawione w rozdziale 13.1. niniejszego opracowania.

Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do przedstawionego w zleceniu problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Wyników wyszukiwania nie ograniczono natomiast względem komparatorów i ocenianych punktów końcowych. Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcja abstraktów została przeprowadzona przez dwóch analityków.

Do przeglądu włączano publikacje spełniające predefiniowane kryteria włączenia, przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 8. Kryteria włączenia badań do analizy

| | Kryterium włączenia badań | Kryterium wyłączenia badań |
|-----------------------|--|--|
| Populacja | Pacjenci z gruźlicą płuc wielolekooporną. Włączano także pacjentów z gruźlicą wielolekooporną z dodatkową opornością (XDR-TB) | Populacja inna niż w kryteriach włączenia badań. Wyłączano także badania przeprowadzone wyłącznie na pacjentach z krajów azjatyckich czy afrykańskich. |
| Interwencja | Deltyba (delamanid) | Badania, w których delamanid wchodził w skład ocenianego schematu, w przypadku, gdy celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa innego leku. |
| Komparator | Nie ograniczono | Nie zdefiniowano. |
| Punkty końcowe | Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji, dotyczące odpowiedzi na leczenie oraz objawów charakterystycznych dla analizowanego wskazania, a także bezpieczeństwa. | Doniesienia dotyczące mechanizmów choroby oraz mechanizmów leczenia. |
| Typ badań | Badania pierwotne: • randomizowane badania kliniczne Badania wtórne: • przeglądy systematyczne/metaanalizy Dowody naukowe z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności wg Wytocznych HTA. W przypadku nieodnalezienia badań RCT włączano badania z najwyższego dostępnego poziomu. | Publikacje pogładowe i przeglądy niesystematyczne, publikacje dostępne jedynie w postaci abstraktu, publikacje dotyczące farmakokinetyki lub mechanizmu działania, doniesienia konferencyjne, listy do redakcji. |
| Inne | Badania opublikowane w języku angielskim lub polskim | Badania opublikowane w języku innym niż angielski lub polski |

9.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

9.2.1. Opis badań włączonych do analizy

Do niniejszego przeglądu włączono 1 RCT dotyczące zastosowania delamanidu

- von Groote-Bidlingmaier 2019, Gler 2012 – wieloośrodkowe, kontrolowane placebo, podwójnie zaślepienie, randomizowane badanie w układzie grup równoległych, badające skuteczność delamanidu u pacjentów z gruźlicą płuc wielolekooporną.

Ponadto, do niniejszego opracowania włączono wyniki 5 opracowań wtórnych:

- Ahmed 2023 – przegląd systematyczny z metaanalizą obejmujący badania dotyczące dorosłych pacjentów z wielolekooporną gruźlicą płuc, którzy stosowali delamanid lub bedakilinę;
- Putra 2023 – przegląd systematyczny z metaanalizą obejmujący badania dotyczące pacjentów z wielolekooporną gruźlicą płuc, którzy stosowali delamanid lub bedakilinę;
- Nasiri 2022 – przegląd systematyczny z metaanalizą obejmujący badania pierwotne dotyczące pacjentów z wielolekooporną gruźlicą płuc, którzy stosowali schematy leczenia zawierające delamanid;
- D'Ambrosio 2017 – przegląd systematyczny z metaanalizą obejmujący badania pierwotne dotyczące pacjentów pediatrycznych z wielolekooporną gruźlicą płuc, którzy stosowali delamanid lub bedakilinę;
- Wang 2015 – przegląd systematyczny z metaanalizą obejmujący badania pierwotne dotyczące dorosłych pacjentów z wielolekooporną gruźlicą płuc, którzy stosowali delamanid, bedakilinę, metronizadol, moksyflokscynę lub lewoflokscynę.

Dodatkowo uwzględniono także wyniki z publikacji Boast 2023, w której przedstawiono wyniki dotyczące stosowania delamanidu u pacjenta z masą ciała poniżej 10 kg (off-label).

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę badań pierwotnych włączonych do przeglądu.

Tabela 9. Skrótowa charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego

| Badanie | Metodyka | Populacja | Punkty końcowe |
|--|--|---|---|
| <p>von Groote-Bidlingmaier 2019 (Gler 2012) OPC 67683 NCT00685360</p> <p><u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc.</p> | <p>Typ badania: wielośrodkowe, podwójnie zaślepienie, badanie dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa delamanidu</p> <p>Interwencja:</p> <ul style="list-style-type: none"> • delamanid 100 mg 2 razy dziennie • delamanid 200 mg/d • PLC <p>Czas trwania leczenia: 56 dni</p> <p>Czas obserwacji: 56 dni + dla wybranych punktów końcowych follow up do 84. dnia.</p> | <p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci w wieku od 18 do 69 lat; • dodatni posiew prątkowy płwociny pod kątem wzrostu Mycobacterium tuberculosis lub dodatni rozmaz płwociny na obecność pałeczek kwasoodpornych w ciągu 60 dni przed spodziewaną datą włączenia; • pacjenci z gruźlicą wywołaną przez izolaty kompleksu Mycobacterium tuberculosis, u którego potwierdzono oporność na leczenie izoniazidem i ryfampicyną lub z dodatnim szybkim testem oporności na ryfampicynę na płwocinie bezpośredniej dodatniej na obecność pałeczek kwasoodpornych w ciągu 60 dni przed spodziewaną datą włączenia; • gruźlica płuc potwierdzona RTG. <p>Kryteria wyłączenia (wybrane):</p> <ul style="list-style-type: none"> • stosowanie leków, w tym: amiodaronu w dowolnym momencie w ciągu ostatnich 12 miesięcy; innych leków przeciwwirusowych w ciągu ostatnich 30 dni oraz stosowanie niektórych innych leków, w tym niektórych leków przeciwdepresyjnych, przeciwhistaminowych i makrolidów, przez ostatnie 14 dni; • ciężkie choroby współistniejące lub zaburzenia czynności nerek charakteryzujące się stężeniem kreatyniny w surowicy ≥ 265 mikromol/l lub zaburzeniami czynności wątroby; • istotne zmiany w elektrokardiogramie (EKG), takie jak blok przedsionkowo-komorowy (AV), wydłużenie zespołu QRS o 120 milisekund (zarówno u mężczyzn, jak i kobiet) lub odstępu QT skorygowanego wzorem Fridericii (QTcF) lub odstępu QT skorygowanego wzorem Bazetta (QTcB) powyżej 430 milisekund u mężczyzn i 450 milisekund u kobiet; • istotne zaburzenia sercowo-naczyniowe, takie jak niewydolność serca, choroba niedokrwienna serca, nadciśnienie tętnicze, zaburzenia rytmu serca, tachyarytmia lub stan po zawale mięśnia sercowego; • u uczestników z zakażeniem ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) liczba limfocytów T (CD4) w klastrze różnicowania $4 < 350/\text{mm}^3$ lub w trakcie leczenia lekami antyretrowirusowymi w przypadku zakażenia HIV; | <p><u>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • czas do konwersji kultur bakterii (SSC) w płwocinie w MGIT (rurka wskaźnika wzrostu prątków, ang Mycobacteria Growth Indicator Tube); • różnica w rozkładach czasu do konwersji kultur bakterii między interwencjami. <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe wybrane:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • liczba pacjentów z SCC po 2 oraz 6 miesiącach; • powodzenie lub niepowodzenie leczenia (powodzenie zdefiniowano jako osiągnięcie SCC do końca 6. Miesiąca i utrzymanie do 30 miesiąca badania); • zmiana od wartości początkowe w czasie do wykrycia M.tuberculosis; • liczba pacjentów z opornością na delamanid. |

| Badanie | Metodyka | Populacja | Punkty końcowe |
|---------|----------|--|----------------|
| | | <ul style="list-style-type: none"> wynik Karnofsky'ego < 60%. <p>Do badania włączono 481 pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> DEL 2 x 100 mg: 161; DEL 200 mg: 160; PLC: 160. | |

9.2.2. Wyniki badań włączonych do przeglądu

von Groote-Bidlingmaier 2019, Gler 2012

Do badania włączono 511 pacjentów (uwzględnionych w analizie bezpieczeństwa), którzy zostali przypisani do grup stosujących delamanid (n=341) oraz PLC (n=170). W zmodyfikowanej analizie ITT uwzględniono 327 pacjentów (delamanid: n=226; PLC: n=101). Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic demograficznych lub w charakterystykach wyjściowych w populacji zmodyfikowanej ITT.

W ramach badania nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zakresie skuteczności między schematem leczenia uwzględniającym delamanid a standardowym schematem leczenia. Szczegółowe wyniki dla wybranych punktów końcowych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Wyniki badania Groote-Bidlingmaier 2019

| Punkt końcowy | Delamanid + schemat leczenia | PLC + schemat leczenia | RR (95% CI) |
|---|------------------------------|------------------------|-----------------------|
| liczba dni do konwersji kultur bakterii w płwocinie (IRQ) | 51 (29-98) | 57 (43-85) | 1,17 (0,91; 1,51) |
| konwersja kultur bakterii w płwocinie po 2 miesiącach; n/N (%) | 132/226 (58,4) | 54/101 (53,5) | 1,096 (0,889; 1,352) |
| konwersja kultur bakterii w płwocinie po 6 miesiącach; n/N (%) | 198/226 (87,6) | 87/101 (86,1) | 1,017 ((0,927; 1,115) |
| Powodzenie terapii (konwersja kultur bakterii po 6 miesiącach i jej utrzymanie po 30 miesiącach); n/N (%) | 173/226 (76,5) | 78/101 (77,2) | 0,991 (0,872; 1,172) |
| Zgony z dowolnej przyczyny po 30 miesiącu | 18/341 (5,3) | 8/170 (4,7) | 1,122 (0,498; 2,527) |
| Zgony związane z gruźlicą po 30 miesiącu | 9/314 (2,6) | 3/170 (1,8) | 1,496 (0,410; 5,453) |
| Rozwinięcie oporności na delamanid | 3/341 (0,9) | 0/170 (0) | - |

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi zaistniałymi podczas leczenia (ang. treatment emergent adverse event, TEAE) w grupie delamanidu były ból głowy (30,5%), wymioty (27,0%), zapalenie żołądka (22,6%), zawroty głowy (15,0%) oraz infekcje górnych dróg oddechowych (14,4%).

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi zaistniałymi podczas leczenia (ang. treatment emergent adverse event, TEAE) w grupie PLC były ból głowy (22,9%), wymioty (22,9%), zapalenie żołądka (15,9%), zawroty głowy (13,5%) oraz infekcje górnych dróg oddechowych (12,4%).

Wyniki badań wtórnych

Tabela 11. Skrócowa charakterystyka i wyniki przeglądów systematycznych włączonych do niniejszego opracowania

| Badanie | Metodyka | Wyniki |
|--|--|--|
| <p>Ahmed 2023</p> <p>Autorzy publikacji zadeklarowali brak konfliktu interesów.</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> nie wskazano</p> | <p>Przegląd systematyczny z metaanalizą, w ramach którego przeprowadzono wyszukiwanie w bazach Medline (PubMed), Cochrane Library, medRixv.org oraz za pomocą wyszukiwarki internetowej Google</p> | <p>Do przeglądu włączono 21 badań, w tym 3 RCT, jedno nierandomizowane badanie z grupą kontrolną, 1 niezaślepienie badanie jednoramienne oraz 16 prospektywnych badań kohortowych.</p> <p>Delamanid był stosowany w ramach 7 włączonych badań (łącznie u 937 pacjentów).</p> |

| Badanie | Metodyka | Wyniki |
|---|---|---|
| | <p>Scholar, z ograniczeniem do publikacji opublikowanych do 1 grudnia 2021 r.</p> <p>P: dorośli pacjenci z gruźlicą wielolekooporną lub wielolekooporną z rozszerzoną opornością;</p> <p>I: schematy zawierające delamanid lub bedakilinę</p> <p>C: schematy niezawierające bedakiliny/delamanidu;</p> <p>O: konwersja kultur bakterii po 6 miesiącach, śmiertelność po 6 miesiącach oraz w innych punktach czasowych, częstotliwość występowania zdarzeń niepożądanych i wydłużenie odstępu QTc.</p> <p>S: RCT, badania jednoramienne prospektywne, prospektywne badania kohortowe</p> <p>Kryteria wyłączenia obejmowały m.in.: badania na populacji pediatrycznej, badania niezawierające oddzielnie raportowanych wyników dla bedakiliny i delamanidu, retrospektywne badania kohortowe, opisy przypadków, abstrakty konferencyjne, badania na zwierzętach.</p> | <p><u>Wyniki</u></p> <p>W 6-miesięcznej obserwacji 627 z 746 pacjentów otrzymujących delamanid przeszło konwersję posiewu, z łącznym odsetkiem 0,849 (95% CI: 0,803; 0,890).</p> <p>Po sześciu miesiącach śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny obserwowano u 16 z 508 pacjentów w kohorcie stosującej delamanid z uogólnioną proporcją wynoszącą 0,031 (95% CI: 0,014; 0,047).</p> <p>Śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny w punktach czasowych innych niż sześć miesięcy w publikacji Groote-Bidlingmaier 2019: wykazano śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny u 5,3% (18/341) uczestników badania w 30-miesięcznym okresie obserwacji.</p> <p>Zdarzenia niepożądane w kohorcie pacjentów stosujących delamanid nie były łączone ze względu na dużą heterogeniczność wzorca oporności na leki i chorób współistniejących u uczestników oraz różne schematy leczenia. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych wahała się od 13,2% do 86,2%.</p> <p>Spośród 551 pacjentów włączonych do tego wyniku, wydłużenie odstępu QTc zaobserwowano u 188 pacjentów z łączną proporcją wynoszącą 0,344 (95% CI: 0,294; 0,396).</p> <p><u>Wnioski autorów przeglądu:</u></p> <p>Wyniki przeglądu potwierdzają skuteczność delamanidu, bedakiliny i ich jednoczesnego stosowania w leczeniu gruźlicy lekoopornej. Stosowanie tych leków doprowadziło do rozsądnych współczynników konwersji kultur i niskiej śmiertelności. Wyniki wykazały również bezpieczeństwo jednoczesnego podawania tych leków, w szczególności ich wpływ na odstęp QTc.</p> |
| <p>Putra 2023</p> <p>Autorzy publikacji zadeklarowali brak konfliktu interesów.</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak</p> | <p>Przegląd systematyczny, w ramach którego przeprowadzono wyszukiwanie w bazach Medline (Pubmed) oraz Science Direct z ograniczeniem do publikacji opublikowanych od początku 2017 r. do października 2022 r.</p> <p>P: pacjenci z gruźlicą wielolekooporną;</p> <p>I: schematy zawierające delamanid lub bedakilinę;</p> <p>C: nie wskazano;</p> <p>O: skuteczność i bezpieczeństwo stosowanych interwencji (schematu);</p> <p>S: oryginalne, recenzowane badania; publikacje w języku angielskim.</p> <p>Kryteria wyłączenia obejmowały m.in.: opisy przypadków, przeglądy, listy do redakcji.</p> | <p>Do przeglądu włączono 14 badań, w tym 12 obserwacyjnych oraz 2 eksperymentalnych. Nie wskazano w ilu badaniach pacjenci stosowali wyłącznie delamanid.</p> <p><u>Wyniki:</u></p> <p>Autorzy przeglądu Putra 2023 wyniki przedstawili w ramach dyskusji i wniosków. Nie przeprowadzono metaanalizy.</p> <p><u>Wnioski autorów przeglądu:</u></p> <p>Stosowanie schematów zawierających bedakilinę i delamanid w przypadku dłuższego indywidualnego leczenia u pacjentów z DR-TB przyczynia się do uzyskania korzystnego wyniku w zwiększaniu konwersji posiewu płwociny i szybkości wyleczenia.</p> <p>W ramach ograniczeń autorzy przeglądu wskazali na:</p> <ul style="list-style-type: none"> heterogeniczność między terapiami podawanymi w schematach z bedakiliną oraz delamanidem, co może prowadzić do niewłaściwej interpretacji różnic między bedakiliną i delamanidem; spośród 12 badań obserwacyjnych, 8 stanowiło badania retrospektywne o zróżnicowanej wielkości kohort; mając na uwadze metodologię przeprowadzonych badań, ocena przestrzegania zaleceń przez pacjentów jest ograniczona, ponadto, jedynie w 2 badaniach analizowano czynniki mogące wpływać na korzyść/niekorzyść stosowanej interwencji. |
| <p>Nasiri 2022</p> <p>autorzy publikacji zadeklarowali brak konfliktu interesów.</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak</p> | <p>Przegląd systematyczny z metaanalizą, w ramach którego przeprowadzono wyszukiwanie w bazach Medline (Pubmed), Embase oraz Cochrane Library, z ograniczeniem do publikacji opublikowanych do 20 stycznia 2022 r.</p> <p>P: dorośli pacjenci z gruźlicą lekooporną (wielolekooporną, wielolekooporną z rozszerzoną opornością oraz wykazujący wzorzec rozszerzonej wielolekooporności);</p> <p>I: schematy zawierające delamanid lub bedakilinę;</p> <p>C: nie wskazano;</p> <p>O: nie wskazano;</p> <p>S: nie wskazano;</p> | <p>Do przeglądu włączono 25 publikacji, w tym 22 stanowiły badania obserwacyjne (łącznie 1 276 pacjentów) oraz 3 badania eksperymentalne (łącznie 411 pacjentów). Łącznie do schematów zawierających delamanid włączono 591 pacjentów, a do schematów zawierających delamanid/bedakilinę 685 pacjentów. Zakres trwania włączonych badań obejmował lata 2012-2021.</p> <p><u>Wyniki badań obserwacyjnych</u></p> <p>Ogólny wskaźnik powodzenia leczenia w grupie schematów zawierających delamanid wynosił 80,9% (95% CI 72,6-87,2).</p> <p>Łączny wskaźnik powodzenia leczenia w grupie pacjentów stosujących delamanid i bedakilinę wynosił 72,5% (95% CI 44,2-89,8).</p> <p><u>Wyniki badań eksperymentalnych</u></p> <p>Mediana czasu do konwersji posiewu płwociny wynosiła od 1,1 do 1,7 miesiąca w grupie schematów zawierających delamanid.</p> |

| Badanie | Metodyka | Wyniki |
|--|---|---|
| | <p>Kryteria wyłączenia obejmowały m.in.: opisy przypadków, przeglądy, protokoły badań, badania molekularne, badania na zwierzętach, badania, w których delamanid był stosowany w innych jednostkach chorobowych.</p> | <p>Konwersja dla schematów zawierających delamanid wynosiła 4,1 miesiąca, a dla schematów zawierających delamanid w skojarzeniu z bedakiliną 10,3 miesiąca.</p> <p>Łączna śmiertelność i niepowodzenie leczenia w grupie schematów zawierających delamanid wynosiły odpowiednio 7,8% (95% CI 5,5-11,0, I 2: 13,0%) i 9,2% (95% CI 7,2-11,6, I 2: 0,0%).</p> <p><u>Wyniki analizy bezpieczeństwa</u></p> <p>W grupie otrzymującej schematy zawierające delamanid u 4/165 (2,4%) pacjentów wystąpiło wydłużenie odstępu QTcF (korekcja Fridericia, jak podano w wybranych badaniach oryginalnych) związane ze stosowaniem delamanidu. W tej grupie zgłoszono również 2/127 (1,5%) pacjentów z objawami żołądkowo-jelitowymi i 1/27 (3,7%) pacjentów z objawami dermatologicznymi. Większość zdarzeń niepożądanych potencjalnie przypisywanych schematom zawierającym delamanid i bedakilinę to:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wydłużenie odstępu QTcF (12,8%, 55/427); • zaburzenia psychiczne (7,1%, 2/28); • objawy żołądkowo-jelitowe (4,5%, 12/267); • neuropatia pełzająca (3,5%, 1/28); • niewydolność nerek/zwiększenie kreatyniny (2%, 2/102); • zaburzenia wątroby/zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (1,4%, 1/70). <p><u>Wnioski autorów przeglądu:</u></p> <p>Podsumowując, wyniki sugerują, że schematy zawierające delamanid są skuteczne i bezpieczne w leczeniu pacjentów z wielolekooporną gruźlicą płuc.</p> |
| <p>D'Ambrosio 2017</p> <p>autorzy publikacji zadeklarowali brak konfliktu interesów.</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> nie wskazano</p> <p>Artykuł został opracowany w ramach ERS/ALAT Projekt SinTB i projekt ERS/SBPT.</p> | <p>Przegląd systematyczny z metaanalizą, w ramach którego przeprowadzono wyszukiwanie w bazach Medline (Pubmed) i Embase z ograniczeniem do publikacji opublikowanych do 31 grudnia 2016 r.</p> <p>P: pacjenci pediatryczni z gruźlicą lekooporną (lub wielolekooporną z rozszerzoną opornością);</p> <p>I: schematy zawierające delamanid lub bedakilinę;</p> <p>C: nie wskazano;</p> <p>O: skuteczność, bezpieczeństwo, akceptowalność terapii;</p> <p>S: wyłącznie publikacje w języku angielskim.</p> <p>Kryteria wyłączenia obejmowały przeglądy, publikacje w formie abstraktów konferencyjnych, badania na zwierzętach.</p> | <p>Do analizy ilościowej w przeglądzie włączono 3 publikacje (Tadolini 2016, Esposito 2014, Esposito 2016) stanowiące opisy przypadków (łącznie 19 pacjentów). Delamanid był stosowany u 16 pacjentów.</p> <p><u>Wyniki</u></p> <p>Delamanid podawano w dawce 100 mg dwa razy na dobę, z jednym wyjątkiem, w którym dawkę zmniejszono do 50 mg (ze względu na masę ciała wynoszącą 22 kg). Spośród 16 dzieci leczonych delamanidem, 6 ukończyło 24 tygodnie leczenia, a 10 pozostawało w trakcie terapii w momencie akceptacji publikacji.</p> <p>Trzydzieścioro z 16 dzieci osiągnęło konwersję bakteriologiczną (1 w trakcie leczenia), pozostali pacjenci byli w momencie rozpoczęcia leczenia. U 15 pacjentów nie zgłoszono zdarzeń niepożądanych.</p> <p>U pacjenta stosującego kombinację delamanidu, kapreomycyny, etionamidu, cykloseryna, klofazyminy, imipenemu, amoksyliny/klawulanianu i pirazydamidu odnotowano wymioty, zaburzenia czynności nerek, zaburzenia elektrolitowe i QTcF (odstęp QT w elektrokardiogramie skorygowany formułą Fridericia) wynoszący ≥ 500 ms, który wymagał tymczasowego zaprzestania stosowania delamanidu. Po ustaniu wymiotów wznowiono stosowanie delamanidu, nie wystąpiły dalsze zaburzenia QTcF.</p> <p><u>Wnioski autorów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • informacje na temat stosowania delamanidu u dzieci są coraz bardziej dostępne, natomiast nie ma jeszcze opublikowanych danych dotyczących bedakiliny; • stosowanie delamanidu u dzieci wydaje się być obiecujące, ze względu na dobrą tolerancję (opisano pojedyncze, odwracalne wydłużenie odstępu QT powyżej 500 ms, które było odpowiednio leczone) u 16 leczonych dzieci i najwyraźniej skuteczne, ponieważ wszystkie 13 dzieci poddawanych leczeniu dłużej niż kilka dni osiągnęło ujemny rozmiar i konwersję posiewu. Do wyciągnięcia spójnych wniosków potrzeba jednak więcej informacji, a wyniki trwających badań będą jak najbardziej pożądane; • należy monitorować stężenie elektrolitów (potasu i magnezu) oraz albuminy, ponieważ zaburzenia elektrolitowe i/lub hypoalbuminemia oraz wszelkie pozostałe zaburzenia muszą być odpowiednio leczone, aby zapobiec wydłużeniu odstępu QTc lub innym problemom; |

| Badanie | Metodyka | Wyniki | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|---|--|--------------------|--------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-----------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|--------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|---------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|-------------------|--------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|---------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|--|
| <p>Wang 2015</p> <p>autorzy publikacji zadeklarowali brak konfliktu interesów.</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Prace wspierane przez: National Natural Science Foundation of China (81271897 and 81401712), Specialized Research Fund for the Doctoral Program of Higher Education of China (20110061120093), China Postdoctoral Science Foundation (20110491311 and 2012 T50285), Foundation of Jilin Provincial Health Department (2011Z049), Foundation of Jilin Province Science and Technology Department (20130522013JH and 20140414048GH) Norman Bethune Program of Jilin University (No. 2012219).</p> | <p>Przegląd systematyczny, w ramach którego przeprowadzono wyszukiwanie w bazach: Embase, PubMed oraz Clinicaltrials. Wyszukiwanie przeprowadzono dla publikacji opublikowanych do 8 października 2014 r.</p> <p>P: dorośli pacjenci z wielolekooporną gruźlicą; I: delamanid, bedakilina, metronidazol, moksyflokscyna lub lewofloksacyna; C: nie wskazano; O: wskaźniki odpowiedzi i utraty z badania.</p> <p>Odpowiedź zdefiniowano jako liczbę pacjentów, u których zaszła zmiana posiewu płwociny na ujemną. Akceptowalność terapii została określona na podstawie liczby pacjentów, którzy ukończyli leczenie;</p> <p>S: włączono badania randomizowane, ponadto analizowano metaanalizy oraz inne publikacje pod kątem źródeł danych dotyczących skuteczności leków przeciwgruźliczych.</p> <p>Kryteria wyłączenia obejmowały m.in.: badania dotyczące wczesnej aktywności bakterii oraz farmakokinetyki.</p> | <ul style="list-style-type: none"> • pomimo rygorystycznej metodologii zastosowanej w przeglądzie, wyniki są ograniczone ze względu na niedostatek dostępnych w literaturze badań dotyczących stosowania nowych leków przeciwgruźliczych u dzieci. <p>Do przeglądu włączono 11 RCT, w tym 3 dotyczące oceny delamanidu (Gler 2012, Zhang 2013 oraz NCT00685360). Łączna liczba pacjentów we włączonych badaniach wynosiła 1 472 osoby, w tym stosujących delamanid: 711 osób.</p> <p>Analiza skuteczności i bezpieczeństwa</p> <table border="1" data-bbox="815 510 1461 705"> <thead> <tr> <th>Bedaquiline</th> <td>0.92 (0.27, 3.25)</td> <td>0.82 (0.14, 4.76)</td> <td>0.35 (0.03, 3.95)</td> <td>0.96 (0.22, 3.99)</td> <td>0.37 (0.13, 1.09)</td> </tr> <tr> <th>Delamanid</th> <td>1.09 (0.30, 3.52)</td> <td>0.89 (0.17, 4.37)</td> <td>0.39 (0.04, 3.43)</td> <td>1.05 (0.28, 3.48)</td> <td>0.41 (0.20, 1.21)</td> </tr> <tr> <th>Levofloxacin</th> <td>1.21 (0.19, 6.61)</td> <td>1.13 (0.24, 5.72)</td> <td>0.43 (0.03, 5.65)</td> <td>1.17 (0.41, 3.29)</td> <td>0.46 (0.11, 2.96)</td> </tr> <tr> <th>Metronidazole</th> <td>2.96 (0.28, 31.50)</td> <td>2.69 (0.31, 26.80)</td> <td>2.43 (0.21, 33.87)</td> <td>2.66 (0.27, 30.36)</td> <td>1.04 (0.13, 1.06)</td> </tr> <tr> <th>Moxifloxacin</th> <td>1.06 (0.24, 4.31)</td> <td>1.01 (0.30, 3.26)</td> <td>0.89 (0.32, 2.44)</td> <td>0.37 (0.03, 3.60)</td> <td>0.39 (0.14, 2.69)</td> </tr> <tr> <th>Placebo</th> <td>2.45 (1.02, 7.43)</td> <td>2.24 (0.54, 9.70)</td> <td>0.93 (0.11, 7.71)</td> <td>2.47 (1.01, 7.31)</td> <td></td> </tr> </thead> </table> <p>Ryc. 1 Skuteczność i akceptowalność terapii przeciwgruźliczych</p> <p>Ciemniejszym kolorem oznaczono wyniki (wraz z 95% CI) dotyczące skuteczności, jasnym akceptowalności terapii.</p> <p>Jedynie istotne statystycznie wyniki dla delamanidu dotyczyły porównania z PLC i wskazywały na wyższą skuteczność terapii DEL – OR = 2,45 (95% CI: 1,36; 4,89).</p> <p>W ramach przeprowadzonej metaanalizy nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między stosowanymi interwencjami (bedakiliną, delamanidem, lewofloksacyną, metronidazolem, moksyflokscyną) zarówno w zakresie skuteczności, jak i akceptowalności terapii.</p> <p><u>Wnioski autorów przeglądu:</u> Nie ma wystarczających dowodów, aby sugerować, że którykolwiek z pięciu leków przeciwgruźliczych (bedakilina, delamanid, lewofloksacyna, metronidazol i moksyflokscyna) ma wyższą skuteczność w porównaniu z innymi. W związku z tym, potrzebne są dalsze badania z randomizacją.</p> | Bedaquiline | 0.92 (0.27, 3.25) | 0.82 (0.14, 4.76) | 0.35 (0.03, 3.95) | 0.96 (0.22, 3.99) | 0.37 (0.13, 1.09) | Delamanid | 1.09 (0.30, 3.52) | 0.89 (0.17, 4.37) | 0.39 (0.04, 3.43) | 1.05 (0.28, 3.48) | 0.41 (0.20, 1.21) | Levofloxacin | 1.21 (0.19, 6.61) | 1.13 (0.24, 5.72) | 0.43 (0.03, 5.65) | 1.17 (0.41, 3.29) | 0.46 (0.11, 2.96) | Metronidazole | 2.96 (0.28, 31.50) | 2.69 (0.31, 26.80) | 2.43 (0.21, 33.87) | 2.66 (0.27, 30.36) | 1.04 (0.13, 1.06) | Moxifloxacin | 1.06 (0.24, 4.31) | 1.01 (0.30, 3.26) | 0.89 (0.32, 2.44) | 0.37 (0.03, 3.60) | 0.39 (0.14, 2.69) | Placebo | 2.45 (1.02, 7.43) | 2.24 (0.54, 9.70) | 0.93 (0.11, 7.71) | 2.47 (1.01, 7.31) | |
| Bedaquiline | 0.92 (0.27, 3.25) | 0.82 (0.14, 4.76) | 0.35 (0.03, 3.95) | 0.96 (0.22, 3.99) | 0.37 (0.13, 1.09) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Delamanid | 1.09 (0.30, 3.52) | 0.89 (0.17, 4.37) | 0.39 (0.04, 3.43) | 1.05 (0.28, 3.48) | 0.41 (0.20, 1.21) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Levofloxacin | 1.21 (0.19, 6.61) | 1.13 (0.24, 5.72) | 0.43 (0.03, 5.65) | 1.17 (0.41, 3.29) | 0.46 (0.11, 2.96) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Metronidazole | 2.96 (0.28, 31.50) | 2.69 (0.31, 26.80) | 2.43 (0.21, 33.87) | 2.66 (0.27, 30.36) | 1.04 (0.13, 1.06) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Moxifloxacin | 1.06 (0.24, 4.31) | 1.01 (0.30, 3.26) | 0.89 (0.32, 2.44) | 0.37 (0.03, 3.60) | 0.39 (0.14, 2.69) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Placebo | 2.45 (1.02, 7.43) | 2.24 (0.54, 9.70) | 0.93 (0.11, 7.71) | 2.47 (1.01, 7.31) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Opis przypadku – Boast 2023

W publikacji Boast 2023 opisano przypadek noworodka z masą urodzeniową wynoszącą 943 gramy, urodzonego spontanicznie w 26 tyg. ciąży. Matkę pacjenta przyjęto do szpitala 9 dni po porodzie ze względu na występowanie gorączki, bólu brzucha, kaszu i bólu głowy, 15 dnia życia przeprowadzono u pacjenta badanie w kierunku wrodzonej gruźlicy. U pacjenta w ok 1 miesiącu życia badania lekowrażliwości wykazały oporność na izoniazyd, ryfampicynę, fluorochinolony, etionamid, etambutol oraz pirazynamid. Po 6 miesiącach leczenia zaprzestano leczenia linezolidem oraz cykloseryną, włączono planowaną kontynuację leczenia schematem zawierającym bedakilinę, delamanid i klofazyminę podawane przez zgłębnik nosowo-żołądkowy. W trakcie leczenia odnotowano konieczność tymczasowego przerwania leczenia delamanidem i bedakiliną (10 dni), ze względu na wymioty i zbyt niskie tempo wzrostu masy ciała.

W wieku 11 miesięcy ustąpiła konieczność podawania tlenu, możliwe stało się samodzielne żywienie (przez jamę ustną), ponadto zdiagnozowano prawostronne połowicze dziecięce porażenie mózgowie. W wieku 13 miesięcy zakończono leczenie przeciwgruźlicze, pacjent pozostawał w 6 miesięcznym okresie obserwacji.

Należy mieć na uwadze, iż w ramach przedstawionego opisu przypadku opisano pacjenta z wrodzoną gruźlicą, u którego zastosowano schemat zawierający delamanid w oparciu o potwierdzenie wzorca rozszerzonej wielolekooporności, co nie jest w pełni zgodne z analizowanym wskazaniem, tj. gruźlica płuc wielolekooporna.

9.3. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

ChPL Deltyba

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa:

Działania niepożądane obserwowane najczęściej (tj. częstość występowania > 10%) u pacjentów leczonych delamanidem w skojarzeniu z optymalnym schematem leczenia podstawowego (ang. Optimised Background Regimen, OBR) to nudności (32,9%), wymioty (29,9%), bóle głowy (28,4%), zaburzenia i zakłócenia snu (28,2%), zawroty głowy (22,4%), zapalenie żołądka (15,9%) i zmniejszenie łaknienia (13,1%).

W tabeli poniżej zestawiono bardzo częste i częste działania niepożądane.

Tabela 12. Działania niepożądane po podaniu delamanidu wg ChPL Deltyba

| Bardzo częste (≥1/10) | Częste (≥1/100 do 1<10) |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • zmniejszenie łaknienia; • zaburzenia i zakłócenia snu; • zawroty głowy; • ból głowy; • nudności; • wymioty; • zapalenie żołądkach. | <ul style="list-style-type: none"> • niedoczynność tarczycy; • zaburzenia psychiatryczne; • lęk; • depresja; • omamy; • niedoczulica; • drżenie mięśni; • blok przedsionkowokomorowy I stopnia; • skurcze dodatkowe komorowe; • kołatanie serca; • podrażnienie gardła; • niestrawność; • osłabienie mięśni; • skurcze mięśni; • ból w klatce piersiowej; • zwiększenie stężenia kortyzolu we krwi; • wydłużenie odstępu QT w EKG. |

10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

10.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Do pisma zlecającego MZ znak: PLD.45340.2308.2023.1.KB z dnia 6.10.2023 r. dołączono dane obejmujące liczbę wydanych zgód na refundację produktu leczniczego Deltyba (delamanid) wraz z kwotą refundacji we wskazaniu gruźlica płuc wielolekooporna (nie wskazano za jaki okres).

Zgodnie z informacją zawartą w zleceniu MZ, we wskazaniu gruźlica płuc wielolekooporna, nie złożono żadnego wniosku na sprowadzenie leku Deltyba (delamanid) w ramach importu docelowego. Tym samym, zarówno liczba pozytywnych wniosków oraz liczba zrefundowanych opakowań leku Deltyba (delamanid) wyniosła 0.

Natomiast w zleceniu MZ wskazano, iż we wnioskowanym wskazaniu w ramach importu docelowego sprowadzono następujące produkty lecznicze: Lemprene, Trecator / Ethide oraz Cyclorine. Do czasu zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem nie uzyskano danych dot. kwoty ref. i liczby pacjentów, którym zrefundowano ww. produkty lecznicze.

10.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

W ramach zlecenia MZ, wskazano, iż obecnie ponoszony koszt związany z refundacją delamanidu w ramach importu docelowego we wnioskowanym wskazaniu wynosi 0 PLN (brak wniosków oraz związanych z nimi zgód na refundację).

Koszt produktu leczniczego Deltyba przyjęto na podstawie mediany cen danych EURIPID, przy czym dostępne były koszty dla:

- Hiszpanii (cena zbytu netto): 1 488,85 €;
- Włoch (cena zbytu netto): 2 079,01 €;
- Słowenii (cena hurtowa): 1 065,40 €.

Powyższe ceny zostały uwzględnione w obliczeniach własnych Agencji. Należy mieć na uwadze, iż ze względu na różnice kategorii cenowych (ceny zbytu netto dla Hiszpanii i Włoch oraz cenę hurtową dla Słowenii) i nieznaną ewentualne marżę hurtową w ww. krajach, oszacowania własne Agencji są obarczone niepewnością.

W ramach obliczeń własnych Agencji do każdej z ww. cen dodano marżę hurtową w wysokości 10%, marżę apteczną, a następnie podatek VAT.

Kurs Euro przyjęto na podstawie oficjalnego kursu NBP (Tabela nr 221/A/NBP/2023 z dnia 2023-11-15) w wysokości 4,39 PLN za 1 EUR.

Koszt dzienny oszacowano jako sumę kosztów opakowań wymaganych w ramach terapii trwającej 24 tyg. zgodnie z ChPL Deltyba, uwzględniając dawkowanie 200 mg/d dla pacjentów dorosłych oraz 100 mg/d dla pacjentów pediatrycznych.

Koszt ogółem oszacowano przyjmując zgodnie z opinią eksperta przedstawioną w opracowaniu OT.4311.19.2018, jako 200 pacjentów, co jest zbieżne z oszacowaniami liczebności populacji przy uwzględnieniu średniego odsetka występowania wielolekoopornej gruźlicy u pacjentów ze znanym wynikiem badania lekowności dla UE/EOG w 2018 r. Uwzględniono także udziały pacjentów dorosłych i pediatrycznych na podstawie średniej z danych epidemiologicznych NFZ z lat 2018-2022.

Należy mieć na uwadze, iż ze względu na brak dokładnych cen oraz liczby pacjentów poniższe wyniki są obarczone niepewnością, a możliwość wnioskowania na ich podstawie jest ograniczona.

W ramach oszacowań nie uwzględniono kosztów produktów leczniczych Lamprene, Trecator/Ethide, Cyclorine ze względu na różnice w długości stosowania terapii (dla produktu Lamprene zalecany czas stosowania wynosi 2 lata, dla produktów Trecator/Ethide oraz Cyclorine czas stosowania jest indywidualnie dobierany u danego pacjenta), braku danych dotyczących dawkowania (dla produktów Trecator/Ethide dawkowanie jest zależne od masy ciała) oraz braku danych umożliwiających oszacowanie przyszłych udziałów ww. technologii lekowych.

Tabela 13. Koszty stosowania produktu leczniczego Deltyba [CDB]

| Wariant cenowy | Pacjenci | Liczba opakowań/terapię | Koszt za opakowanie [PLN] | Koszt na pacjenta [PLN] | Koszt ogółem [PLN] |
|----------------|--------------|-------------------------|---------------------------|-------------------------|--------------------|
| minimalny | pediatryczni | 7 | 5 686,81 | 39 807,66 | 15 585 837,96 |
| | dorośli | 14 | | 79 615,31 | |
| mediana | pediatryczni | 7 | 7 939,40 | 55 575,83 | 21 759 528,60 |
| | dorośli | 14 | | 111 151,65 | |
| maksymalny | pediatryczni | 7 | 11 078,83 | 77 551,84 | 30 363 768,22 |
| | dorośli | 14 | | 155 103,68 | |

W przypadku wydania zgód na refundację produktu leczniczego Deltyba (delamanid) w oszacowanej na 200 pacjentów rocznie populacji chorych na gruźlicę wielolekooporną płuc, dodatkowe koszty ponoszone przez NFZ oszacowano na 15,59 mln PLN w przypadku najniższej odnalezionej ceny leku Deltyba, 21,76 mln PLN w przypadku mediany oraz 30,36 mln PLN w przypadku najwyższej odnalezionej ceny.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot zlecenia MZ

Pismem z dnia 6.10.2023 r., znak PLD.45340.2308.2023.1.KB (data wpływu do AOTMiT: 9.10.2023 r.), Minister Zdrowia na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826, z późn. zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego produktu leczniczego:

- Deltyba (delamanid), tabletki powlekane 50 mg

we wskazaniu: gruźlica płuc wielolekooporna, sprowadzanego z zagranicy w oparciu o art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2022 r. poz. 2301 z późn. zm.).

Problem zdrowotny

Gruźlica jest chorobą zakaźną, wywołaną przez prątki kwasooporne należące do *Mycobacterium tuberculosis complex* – *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*. Gruźlica płuc dotyczy tkanki płucnej (także tchawicy, oskrzeli i krteni). Chory na gruźlicę płuc i gruźlicę pozapłucną to przypadek gruźlicy płuc.

Lekooporność to zmniejszenie wrażliwości prątków gruźlicy na lek w takim stopniu, że badany szczep należy uznać za różniący się od szczepu dzikiego, który nigdy nie miał kontaktu z lekami przeciwpłatkowymi. Odporność wielolekowa (MDR) jest wtedy, gdy prątki są odporne, na co najmniej izoniazyd i ryfampicynę.

Objawy ogólnoustrojowe mogą występować niezależnie od umiejscowienia zmian. Należą do nich: podwyższona temperatura ciała, nocne poty, utrata apetytu i spadek masy ciała, złe samopoczucie. Wyniki badań pomocniczych zwykle są prawidłowe, czasami można stwierdzić leukopenię albo leukocytozę, niedokrwistość, wzrost OB, hiponatremię, niekiedy hiperkalcemię. Ponieważ gruźlica współistnieje często z innymi ciężkimi chorobami, obraz kliniczny bywa bardzo zróżnicowany. W przebiegu zakażenia prątkiem gruźlicy może pojawić się rumień guzowaty i pryszczycowate zapalenie spojówek.

Najczęstszym objawem gruźlicy płuc jest przewlekły kaszel, początkowo suchy, a potem wilgotny z wykrztuszaniem śluzowej lub ropnej wydzieliny. Niekiedy następuje krwioplucie. Duszność pojawia się w zaawansowanych postaciach gruźlicy (m. in. w serowatym zapaleniu płuc, prosówce gruźliczej), w których może dojść do niewydolności oddechowej. W badaniu podmiotowym zwykle nie stwierdza się nieprawidłowości, z wyjątkiem chorych z zaawansowanymi zmianami, u których występują przede wszystkim objawy typowe dla nacieku w płucach lub jamy.

Do powikłań gruźlicy układu oddechowego należą: choroby opłucnej: odma opłucnowa, ropniak opłucnej, zwłóknienie opłucnej, krwotok płucny, rozstrzenie oskrzeli, marskość płuca, grzybniak kropidlakowaty w jamie pogruźliczej, przetoki (np. węzłowo-oskrzelowe), amyloidoza.

Gruźlica jest jedną z głównych przyczyn chorobowości i śmiertelności z powodu chorób zakaźnych. Ocenia się, że 1,7 mld ludności na świecie jest zakażonych prątkiem gruźlicy. W 2019 r. na gruźlicę zachorowało na świecie 10 mln osób, a zmarło z jej powodu 1,2 mln. W Polsce w 2019 r. zarejestrowano 5 321 przypadki (w 2016 r.: 6 444 przypadki) gruźlicy. Zapadalność wyniosła 16,8/100 000, czyli więcej niż średnia z 2018 r. w krajach UE i Europejskiego Obszaru Gospodarczego – 10,2/100 000. Z powodu gruźlicy w Polsce zmarło w 2019 r. 519 osób (współczynnik umieralności 1,4/100 000). W 2019 r. zarejestrowano 41 przypadków gruźlicy wielolekoopornej (MDR-TB), które stanowiły 1,1% przypadków ze znanym wynikiem badania lekowrażliwości (średnia w UE/EOG w 2018 r. wynosiła 3,6%).

Wczesne wykrycie i zastosowanie pełnego leczenia w większości przypadków prowadzi do wyleczenia. W przypadku nieoptymalnego leczenia bądź jego braku może dojść do zgonu (gruźlica jest jedną z głównych przyczyn chorobowości i śmiertelności z powodu chorób zakaźnych).

Rekomendacje kliniczne i technologie alternatywne

Wytyczne ERS/ECDC 2018, ATS/CDC/ERS/IDSA 2019 oraz wytyczne WHO 2020 wskazują na możliwość zastosowania delamanidu jako jednej z opcji leczenia stosowanej w MDR-TB. Należy wziąć pod uwagę, że na leczenie gruźlicy wielolekoopornej składa się wiele leków, które wchodzi w schematy terapeutyczne dopasowane pod konkretnego pacjenta, ze względu na preferencje, wrażliwość czy oporność na konkretną substancję.

Wytyczne ATS/CDC/ERS/IDSA 2019 dot. leczenia gruźlicy wielolekoopornej, rekomendują stosowanie lewofloksacyny/moksycyloksacyny i bedakiliny. Autorzy sugerują włączenie do schematu leczenia klofazyminy

obok linezolidu, cykloseryny, etambutolu, pirazynamidu, amikacyny lub streptomycyny i karbapenemów. W wytycznych sugerowane jest niestosowanie etionamidu/protionamidu, jeśli dostępne są bardziej skuteczne leki, aby stworzyć schemat z co najmniej pięcioma lekami. W przypadku delamanidu wytyczne ATS/CDC/ERS/IDSA są zgodne z warunkowym zaleceniem wytycznych WHO 2019 : delamanid może być włączony do leczenia pacjentów z oporną na MDR/ryfampinę (RR)-TB w wieku >3 lat leczonych dłuższymi schematami.

W ramach wytycznych WHO 2020 wyszczególniono, iż u pacjentów z MDR/ oporną na ryfampicynę gruźlicę (RR-TB) stosujących dłuższe schematy leczenia należy uwzględnić wszystkie trzy leki z grupy A (lewowfloksacyna lub moksyflokscacyna, bedakilina i linezolid) i co najmniej jeden lek z grupy B (klofazymina i cykloseryna lub teryzyd). Jeżeli schemat nie może zostać stworzony z leków wyłącznie z grupy A i B, należy uzupełnić schemat dodając leki z grupy C (etambutol, delamanid, pirazynamid, cylastatyna+imipenem lub meropenem, amikacyna (lub streptomycyna), etionamid lub protionamid oraz kwas p-aminosalicylowy). Wytyczne wskazują, że delamanid można włączyć do dłuższych schematów leczenia MDR/RR-TB u pacjentów w wieku 3 lat lub więcej.

Rekomendacje ERS/ECDC 2018 opierają się na aktualizacji wytycznych WHO z 2018 r. i wskazują, iż w ramach leków stosowanych w grupie C (leki stosowane w celu uzupełnienia schematu leczenia, gdy nie ma możliwości stosowania schematów z grupy A i B) w leczeniu gruźlicy wielolekoopornej wymienia się między innymi delamanid.

Rekomendacje refundacyjne

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 rekomendację pozytywną: G-BA 2022. W rekomendacji tej powołano się na fakt rejestracji leku Deltyba (delamanid) w Europie. Uznano, iż dodatkową korzyść medyczną uważa się za udowodnioną poprzez wydanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

Do niniejszego opracowania włączono 1 RCT dotyczące zastosowania delamanidu (von Groote-Bidlingmaier 2019), badające skuteczność delamanidu u pacjentów z gruźlicą płuc wielolekooporną. Do badania włączono 511 pacjentów (uwzględnionych w analizie bezpieczeństwa), którzy zostali przypisani do grup stosujących delamanid (n=341) oraz PLC (n=170). W zmodyfikowanej analizie ITT uwzględniono 327 pacjentów (delamanid, n=226; PLC, n=101). Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic demograficznych lub w charakterystykach wyjściowych w populacji zmodyfikowanej ITT.

W ramach badania von Groote-Bidlingmaier 2019 nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między schematem leczenia uwzględniającym delamanid a standardowym schematem leczenia.

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi zaistniałymi podczas leczenia (ang. treatment emergent adverse event, TEAE) w grupie delamanidu były ból głowy (30,5%), wymioty (27,0%), zapalenie żołądka (22,6%), zawroty głowy (15,0%) oraz infekcje górnych dróg oddechowych (14,4%).

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi zaistniałymi podczas leczenia (ang. treatment emergent adverse event, TEAE) w grupie PLC były ból głowy (22,9%), wymioty (22,9%), zapalenie żołądka (15,9%), zawroty głowy (13,5%) oraz infekcje górnych dróg oddechowych (12,4%).

Wnioski autorów przeglądów systematycznych:

Ahmed 2023

Wyniki przeglądu potwierdzają skuteczność delamanidu, bedakiliny i ich jednoczesnego stosowania w leczeniu gruźlicy lekoopornej. Stosowanie tych leków doprowadziło do rozsądnych współczynników konwersji kultur i niskiej śmiertelności. Wyniki wykazały również bezpieczeństwo jednoczesnego podawania tych leków, w szczególności ich wpływ na odstęp QTc.

Putra 2023

Stosowanie schematów zawierających bedakilinę i delamanid w przypadku dłuższego indywidualnego leczenia u pacjentów z DR-TB przyczynia się do uzyskania korzystnego wyniku w zwiększaniu konwersji posiewu płwociny i szybkości wyleczenia.

Nasiri 2022

Wyniki sugerują, że schematy zawierające delamanid są skuteczne i bezpieczne w leczeniu pacjentów z wielolekooporną gruźlicą płuc.

D'Ambrosio 2017

- informacje na temat stosowania delamanidu u dzieci są coraz bardziej dostępne, natomiast nie ma jeszcze opublikowanych danych dotyczących bedakiliny;
- stosowanie delamanidu u dzieci wydaje się być obiecujące, ze względu na dobrą tolerancję (opisano pojedyncze, odwracalne wydłużenie odstępu QT powyżej 500 ms, które było odpowiednio leczone) u 16 leczonych dzieci i najwyraźniej skuteczne, ponieważ wszystkie 13 dzieci poddawanych leczeniu dłużej niż kilka dni osiągnęło ujemny rozmiar i konwersję posiewu. Do wyciągnięcia spójnych wniosków potrzeba jednak więcej informacji, a wyniki trwających badań będą jak najbardziej pożądane;
- należy monitorować stężenie elektrolitów (potasu i magnezu) oraz albuminy, ponieważ zaburzenia elektrolitów i/lub hipoalbuminemia oraz wszelkie pozostałe zaburzenia muszą być odpowiednio leczone, aby zapobiec wydłużeniu odstępu QTc lub innym problemom;
- pomimo rygorystycznej metodologii zastosowanej w przeglądzie, wyniki są ograniczone ze względu na niedostatek dostępnych w literaturze badań dotyczących stosowania nowych leków przeciwgruźliczych u dzieci.

Wang 2015

Nie ma wystarczających dowodów, aby sugerować, że którykolwiek z pięciu leków przeciwgruźliczych (bedakilina, delamanid, lewofloksacyna, metronidazol i moksyflokscacyna) ma wyższą skuteczność w porównaniu z innymi. W związku z tym, potrzebne są dalsze badania z randomizacją.

Zgodnie z ChPL Deltyba (delamanid)

Działania niepożądane obserwowane najczęściej (tj. częstość występowania > 10%) u pacjentów leczonych delamanidem w skojarzeniu z optymalnym schematem leczenia podstawowego (ang. Optimised Background Regimen, OBR) to nudności (32,9%), wymioty (29,9%), bóle głowy (28,4%), zaburzenia i zakłócenia snu (28,2%), zawroty głowy (22,4%), zapalenie żołądka (15,9%) i zmniejszenie łaknienia (13,1%).

Wpływ na budżet płatnika publicznego

W ramach zlecenia MZ, wskazano, iż obecnie ponoszony koszt związany z refundacją delamanidu w ramach importu docelowego we wnioskowanym wskazaniu wynosi 0 PLN (brak wniosków oraz związanych z nimi zgód na refundację).

Należy mieć na uwadze, iż ze względu na brak dokładnych cen oraz liczby pacjentów poniższe wyniki są obciążone niepewnością, a możliwość wnioskowania na ich podstawie jest ograniczona.

W przypadku wydania zgód na refundację produktu leczniczego Deltyba (delamanid) w oszacowanej na 200 pacjentów rocznie populacji chorych na gruźlicę wielolekooporną płuc, dodatkowe koszty ponoszone przez NFZ oszacowano na 15,59 mln PLN w przypadku najniższej odnalezionej ceny leku Deltyba, 21,76 mln PLN w przypadku mediany oraz 30,36 mln PLN w przypadku najwyższej odnalezionej ceny.

Opinie ekspertów

W procesie oceny zwrócono się do 7 ekspertów klinicznych, nie uzyskano odpowiedzi od żadnego z ankietowanych ekspertów.

12. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- D'Ambrosio 2017** D'Ambrosio L, et. al., Delamanid and bedaquiline to treat multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis in children: a systematic review. *J Thorac Dis.* 2017 Jul;9(7):2093-2101
- Gler 2012** Gler MT, et. al., Delamanid for multidrug-resistant pulmonary tuberculosis. *N Engl J Med.* 2012 Jun 7;366(23):2151-60.
- Nasisi 2022** Nasiri MJ., et. al., Delamanid-containing regimens and multidrug-resistant tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2022 Nov;124 Suppl 1(Suppl 1):S90-S103.
- Putra 2023** Putra ON, et. al., Favorable outcome of individual regimens containing bedaquiline and delamanid in drug-resistant tuberculosis: A systematic review. *Int J Mycobacteriol.* 2023 Jan-Mar;12(1):1-9.
- Wang 2015** Wang H, et. al., Comparative efficacy and acceptability of five anti-tubercular drugs in treatment of multidrug resistant tuberculosis: a network meta-analysis. *J Clin Bioinforma.* 2015 Apr 28;5:5.
- Ahmed 2023** Ahmed S., et. al. Efficacy and safety of bedaquiline and delamanid in the treatment of drug-resistant tuberculosis in adults: A systematic review and meta-analysis, *Indian Journal of Tuberculosis*, 2023,
- von Groote-Bidlingmaier 2019** Groote-Bidlingmaier F., Efficacy and safety of delamanid in combination with an optimised background regimen for treatment of multidrug-resistant tuberculosis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group phase 3 trial, *The Lancet Respiratory Medicine*, Volume 7, Issue 3, 2019.
- Boast 2023** Boast A, et. al., Pre-XDR congenital tuberculosis in an extremely premature baby. *Clin Infect Dis.* 2023 Sep 8

Rekomendacje kliniczne i refundacyjne

- G-BA 2022** Gemeinsamer Bundesausschuss Resolution of the Federal Joint Committee on an Amendment of the Pharmaceuticals Directive: Annex XII – Benefit Assessment of Medicinal Products with New Active Ingredients according to Section 35a SGB V Delamanid (repeal of the exemption: pulmonary multi-drug resistant tuberculosis, ≥ 10 kg) of 5 May 2022
- ERS/ECDC 2018** Migliori GB et al. European Union standard for tuberculosis care on treatment of multidrug-resistant tuberculosis following new World Health Organization recommendations. *Eur Respir J.* 2018 Nov 8;52(5):1801617. doi: 10.1183/13993003.01617-2018 (data dostępu 9.11.2023 r.)
- NICE 2016** The National Institute for Health and Care Excellence: Tuberculosis, 2016 (data dostępu 9.11.2023 r.)
- ATS/CDC/ERS/IDSA 2019** Nahid P. et al. Treatment of Drug-Resistant Tuberculosis. An Official ATS/CDC/ERS/IDSA Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019 Nov 15;200(10):e93-e142. doi: 10.1164/rccm.201909-1874ST. Erratum in: *Am J Respir Crit Care Med.* 2020 Feb 15;201(4):500-501 (data dostępu: 9.11.2023 r.)
- WHO 2020** Strona internetowa WHO: <https://who.tuberculosis.recmep.org/recommendations> (data dostępu: 9.11.2023 r.)

Pozostałe publikacje

- ChPL Detyba** Charakterystyka Produktu Leczniczego Detyba (data ostatniej aktualizacji: 14.08.2023 r.)

13. Załączniki

13.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 14. Strategia wyszukiwania w bazie MEDLINE (data wyszukiwania: 27.10.2023 r.)

| Nr | Kwerenda | Liczba rekordów |
|-----|--|-----------------|
| #1 | Search: "Tuberculosis, Multidrug-Resistant"[Mesh] | 10 399 |
| #2 | Search: Tuberculosis Multidrug-Resistant[Title/Abstract] | 73 |
| #3 | Search: tuberculosis[Title/Abstract] | 238 667 |
| #4 | Search: resistant[Title/Abstract] | 540 791 |
| #5 | Search: drug[Title/Abstract] | 1 478 477 |
| #6 | Search: MDR[Title/Abstract] | 30 870 |
| #7 | Search: #3 AND #4 AND #5 | 14 130 |
| #8 | Search: #3 AND #6 | 6 695 |
| #9 | Search: #1 OR #2 OR #7 OR #8 | 19 200 |
| #10 | Search: detyba[Title/Abstract] | 14 |
| #11 | Search: delamani*[Title/Abstract] | 459 |
| #12 | Search: #10 OR #11 | 459 |
| #13 | Search: #9 AND #12 | 394 |

Tabela 15. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data wyszukiwania: 27.10.2023 r.)

| Nr | Kwerenda | Liczba rekordów |
|----|---|-----------------|
| 1 | exp multidrug resistant tuberculosis/ | 10 160 |
| 2 | multidrug resistant tuberculosis.ab,kf,kw,ti. | 5178 |
| 3 | tuberculosis.ab,kf,kw,ti. | 192 174 |
| 4 | resistant.ab,kf,kw,ti. | 640 173 |
| 5 | drug.ab,kf,kw,ti. | 1 910 400 |
| 6 | MDR.ab,kf,kw,ti. | 40 371 |
| 7 | 3 and 4 and 5 | 17 176 |
| 8 | 3 and 6 | 9 095 |
| 9 | 1 or 2 or 7 or 8 | 23 639 |
| 10 | detyba.ab,kf,kw,ti. | 18 |
| 11 | "delamani*".ab,kf,kw,ti. | 539 |
| 12 | exp delamanid/ | 1 261 |
| 13 | 10 or 11 or 12 | 1 353 |
| 14 | 9 and 13 | 1 025 |

Tabela 16. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data wyszukiwania: 27.10.2023 r.)

| Nr | Kwerenda | Liczba rekordów |
|----|---|-----------------|
| #1 | MeSH descriptor: [multidrug resistant tuberculosis] explode all trees | 0 |
| #2 | multidrug resistant tuberculosis | 552 |
| #3 | tuberculosis | 8 635 |
| #4 | resistant | 28 121 |

| Nr | Kwerenda | Liczba rekordów |
|-----|--|-----------------|
| #5 | drug | 703 782 |
| #6 | MDR | 902 |
| #7 | #3 and #4 and #5 | 835 |
| #8 | #3 and #6 | 335 |
| #9 | #1 or #2 or #7 or #8 | 923 |
| #10 | detyba | 1 |
| #11 | delamani* | 61 |
| #12 | MeSH descriptor: [delamanid] explode all trees | 0 |
| #13 | #10 or #11 or #12 | 61 |
| #14 | #9 and #13 | 52 |
| - | Cochrane Reviews | 3 |
| - | Trials | 49 |

13.2. Diagram metodologii dotyczącej włączania badań

