



IGNORANTIA NOCET

# Sirturo® (bedakilina) jako element odpowiedniego skojarzonego schematu leczenia dorosłych chorych na wielolekooporną gruźlicę płuc

Analiza problemu decyzyjnego i analiza kliniczna  
Wersja 1.0

Wykonawca:  
MAHTA Sp. z o.o.  
ul. Rejtana 17/5  
02 - 516 Warszawa  
Tel. 22 542 41 54  
E-mail: [biuro@mahta.pl](mailto:biuro@mahta.pl)

Przygotowano dla:  
Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.

Warszawa, 3 grudnia 2014 r.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ koncepcja analizy;</li> <li>⊗ kontrola jakości</li> <li>⊗ kontrola merytoryczna</li> </ul>
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ opis wytycznych i rekomendacji;</li> <li>⊗ wybór potencjalnych komparatorów;</li> <li>⊗ tworzenie strategii wyszukiwania;</li> <li>⊗ ocena krytyczna badań włączonych do analizy;</li> <li>⊗ przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań;</li> <li>⊗ opis ograniczeń i dyskusji;</li> <li>⊗ kontrola obliczeń</li> </ul>
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ opis wytycznych i rekomendacji;</li> <li>⊗ opis problemu zdrowotnego;</li> <li>⊗ analiza systemu refundacji;</li> <li>⊗ tworzenie strategii wyszukiwania;</li> <li>⊗ ocena krytyczna badań włączonych do analizy;</li> <li>⊗ przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań;</li> <li>⊗ opracowywanie wyników i wniosków</li> </ul>

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez [Redacted] [Redacted]

**Konflikt interesów:**

Raport wykonano na zlecenie firmy Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

---

## Spis treści

<b>Indeks skrótów .....</b>	<b>8</b>
<b>Streszczenie .....</b>	<b>11</b>
<b>1. Cel analizy.....</b>	<b>15</b>
<b>2. Metodyka.....</b>	<b>15</b>
<b>3. Problem zdrowotny – wielolekooporna gruźlica płuc .....</b>	<b>17</b>
3.1. Populacja docelowa .....	17
3.2. Definicja i klasyfikacja .....	17
3.3. Epidemiologia .....	18
3.3.1. Świat .....	18
3.3.2. Polska .....	19
3.4. Etiologia i czynniki ryzyka.....	20
3.5. Patomechanizm .....	21
3.6. Objawy .....	23
3.7. Rozpoznanie .....	24
3.8. Rokowanie .....	26
3.9. Leczenie .....	27
3.9.1. Zagraniczne wytyczne kliniczne dotyczące leczenia gruźlicy wielolekoopornej .....	28
3.9.2. Zagraniczne rekomendacje dotyczące stosowania bedakiliny w terapii gruźlicy wielolekoopornej.....	33

---

---

3.9.3. Zagraniczne rekomendacje dotyczące finansowania bedakiliny stosowanej w terapii wielolekoopornej gruźlicy płuc .....	36
3.9.4. Polskie wytyczne kliniczne dotyczące leczenia gruźlicy wielolekoopornej ..	36
3.9.5. Polskie rekomendacje dotyczące finansowania bedakiliny stosowanych w terapii gruźlicy wielolekoopornej .....	38
3.9.6. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce .....	38
<b>4. Interwencja – bedakilina .....</b>	<b>38</b>
4.1. Działanie leku.....	39
4.2. Zarejestrowane wskazanie .....	39
4.3. Dawkowanie i sposób przyjmowania .....	39
4.4. Status leku sierocego (ang. <i>orphan drug</i> ).....	40
<b>5. Technologie opcjonalne i wybór komparatorów do analizy klinicznej .....</b>	<b>40</b>
5.1. Komparator .....	42
<b>6. Analiza systemu refundacji .....</b>	<b>42</b>
6.1. Sposób finansowania komparatora .....	42
6.2. Sposób finansowania bedakiliny .....	42
<b>7. Punkty końcowe .....</b>	<b>43</b>
<b>8. Przegląd systematyczny .....</b>	<b>43</b>
8.1. Źródła danych .....	43
8.2. Selekcja odnalezionych badań.....	44
8.3. I etap przeglądu –opracowania wtórne.....	44
8.3.1. Strategia wyszukiwania .....	44

---

---

8.3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	45
8.3.3. Badania włączone .....	46
8.4. II etap przeglądu – badania pierwotne.....	47
8.4.1. Strategia wyszukiwania .....	47
8.4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	48
8.4.3. Badania włączone .....	50
8.5. Ocena jakości badań.....	54
8.6. Analiza statystyczna.....	54
8.7. Charakterystyka włączonych opracowań wtórnych – przeglądów systematycznych.....	56
8.8. Włączone badania pierwotne .....	57
8.8.1. Charakterystyka włączonych badań pierwotnych .....	57
8.8.2. Punkty końcowe .....	61
8.8.3. Ocena homogeniczności .....	69
8.9. Ocena skuteczności bedakiliny w skojarzeniu ze schematem podstawowym w porównaniu ze schematem podstawowym .....	69
8.9.1. Czas do konwersji posiewu płwociny.....	70
8.9.2. Uzyskanie konwersji posiewu płwociny .....	72
8.9.3. Wyleczenie.....	74
8.9.5. Uzyskanie konwersji rozmazu płwociny.....	75
8.10. Podsumowanie oceny skuteczności.....	76
8.11. Dodatkowa ocena skuteczności .....	82

---

---

8.11.1. Badanie <i>Guglielmetti 2014</i> – ocena skuteczności praktycznej .....	82
8.11.2. Badanie <i>C209</i> .....	86
8.12. Ocena bezpieczeństwa bedakiliny w skojarzeniu ze schematem podstawowym w porównaniu ze schematem podstawowym .....	87
8.12.1. Zgony .....	89
8.12.2. Zdarzenia niepożądane .....	90
8.13. Podsumowanie oceny bezpieczeństwa .....	109
8.14. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa .....	128
8.14.1. Badanie <i>Guglielmetti 2014</i> – ocena bezpieczeństwa praktycznego .....	128
8.14.3. Badanie <i>C209</i> .....	131
8.14.4. PBRR .....	139
8.14.5. Analiza bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL .....	142
8.14.6. Analiza bezpieczeństwa przedstawiona w dokumencie FDA .....	145
8.14.7. Podsumowanie .....	145
<b>9. Ograniczenia .....</b>	<b>146</b>
<b>10. Podsumowanie i wnioski końcowe .....</b>	<b>147</b>
<b>11. Dyskusja .....</b>	<b>150</b>
<b>12. Załączniki .....</b>	<b>153</b>
12.1. Wyniki badania ankietowego .....	153
12.2. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne .....	156
12.3. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> .....	158

---

---

12.4. Strategia wyszukiwania w bazach głównych .....	160
12.5. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych.....	161
12.6. Charakterystyka przeglądu systematycznego włączonego do analizy .....	162
12.7. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy .....	165
12.8. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów.....	177
12.9. Skale oceny jakości badań.....	178
<b>13. Spis tabel .....</b>	<b>182</b>
<b>14. Spis rysunków .....</b>	<b>186</b>
<b>15. Bibliografia.....</b>	<b>187</b>

---

## Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AIAT	aminotransferaza alaninowa
AMI	amikacyna
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych w Polsce
AspAT	aminotransferaza asparaginianowa
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
ATP	ang. <i>adenosine triphosphate</i> – adenozylo 5'fosforan
B	bezpieczeństwo
BCG	fr. <i>Bacillus Calmette-Guérin</i> – szczep prątków gruźlicy stosowany w szczepionce przeciwgruźliczej
BED	bedakilina
BMI	ang. <i>body mass index</i> – indeks masy ciała
CD4	ang. <i>cluster of differentiation 4</i> – antygen różnicowania komórkowego
CDC	ang. <i>Centers for Disease Control and Prevention</i> – Centrum Zwalczania i Zapobiegania Chorobom
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> – baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach The Cochrane Library
CFU	ang. <i>colony forming unit</i> – jednostki tworzące kolonie
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>Confidence interval</i> – przedział ufności
COMP	ang. <i>Committee for Orphan Medicinal Products</i> – Komitet ds. Sierocych Produktów Leczniczych
CRD	ang. <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia
CS	cykloseryna
CYP3A4	cytochrom C450 3A4
DNA	ang. <i>deoxyribonucleic acid</i> – kwas deoksyrybonukleinowy
DOT	ang. <i>Directly Observed Treatment</i> – leczenie bezpośrednio nadzorowane
DR-TB	ang. <i>drug-resistant tuberculosis</i> – gruźlica lekooporna
ECDC	ang. <i>European Centre for Disease Prevention and Control</i> – Europejskie Centrum Zapobiegania i Kontroli Chorób
EKG	elektrokardiogram
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
EMB	etambutol
ERS	ang. <i>European Respiratory Society</i> – Europejskie Towarzystwo Oddechowe
ETA	etionamid
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
GCP	ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna



Skrót	Rozwinięcie
GRADE	ang. <i>The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> – system służący do oceny jakości danych I klasyfikacji siły zaleceń
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HIV	ang. <i>human immunodeficiency virus</i> – ludzki wirus niedoboru odporności
HR	ang. <i>hazard ratio</i> – hazard względny
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
IGiChP	Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc
IGRA	ang. <i>interferon gamma release assays</i> – testy wydzielania interferonu gamma
INH	izoniazyd
ISTC	ang. <i>International Standards for Tuberculosis Care</i> – Międzynarodowe Standardy Opieki nad Chorymi na Gruźlicę
ITT	ang. <i>intention-to-treat</i> – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
KAN	kanamycyna
KAP	kapreomycyna
MDR	ang. <i>multidrug-resistant</i> – wielolekooporność
MDR-TB	ang. <i>multidrug-resistant tuberculosis</i> – gruźlica wielolekooporna
MDR <sub>H&amp;R</sub> -TB	ang. <i>multidrug-resistant (isoniazid and rifampicin) tuberculosis</i> – gruźlica oporna na co najmniej izoniazyd i ryfampicynę, lecz wrażliwa na fluorochinolony i leki drugiego rzutu w iniekcjach
MeSH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> – system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce
MGIT	ang. <i>Mycobacteria Growth Indicator Tube</i> – próbówka wskaźnikowa do oznaczania tempa wzrostu prątków
mITT	ang. <i>modified intent-to-treat</i> – zmodyfikowana populacja ITT
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NIH	ang. <i>National Institutes of Health</i> – Narodowy Instytut Zdrowia w Stanach Zjednoczonych
NNH	ang. <i>number needed-to-harm</i> – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
NNT	ang. <i>number needed-to-treat</i> – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NOS	ang. <i>The Newcastle-Ottawa Scale</i> – skala do oceny badań kohortowych i kliniczno-kontrolnych
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
OT	odczyn tuberkulinowy
ot	ang. <i>original title</i> – tytuł oryginalny
PAS	kwask paraaminosalicylowy
PBRER	ang. <i>Periodic Benefit-Risk Evaluation Report</i> – okresowy raport dotyczący oceny stosunku korzyści do ryzyka

Skrót	Rozwinięcie
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
<i>Peto</i> OR	ang. <i>Peto odds ratio</i> – iloraz szans obliczony metodą <i>Peto</i>
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PP	ang. <i>per protocol</i> – populacja zgodna z protokołem badania
pre-XDR	ang. <i>pre-extremely drug-resistant</i> – rozszerzona oporność na leki (MDR + oporność na fluorochinolon lub MDR+ oporność na jeden z leków podawanych iniekcyjnie (AMI, KAN lub KAP)
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
PTChP	Polskie Towarzystwo Chorób Płuc
PZA	pirazynamid
QALY	ang. <i>quality-adjusted life year</i> – liczba lat życia skorygowana jego jakością
RCT	ang. <i>randomized controlled trial</i> – randomizowane badanie kliniczne
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
RIF	ryfampicyna
RNA	ang. <i>ribonucleic acid</i> – kwas rybonukleinowy
RR	ang. <i>relative risk</i> – ryzyko względne
RTG	rentgenografia
S	skuteczność
SM	streptomycyna
SSCC	ang. <i>serial sputum colony-counting</i> – ilościowe oznaczanie miana hodowli prątków
TDR	ang. <i>totally drug resistant</i> – całkowita oporność na leki
TEAE	ang. <i>treatment-emergent adverse event</i> – zdarzenia niepożądane związane z terapią
ti	ang. <i>title</i> – tytuł
tn	ang. <i>trade name</i> – nazwa handlowa
TNF	ang. <i>tumor necrosis factor</i> – czynnik martwicy guza
UE	Unia Europejska
URPLWMIpB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia
WZW C	wirusowe zapalenie wątroby typu C
XDR	ang. <i>extremely drug-resistant</i> – rozszerzona oporność na leki (MDR+ oporność na fluorochinolon + jeden z leków podawanych iniekcyjnie: AMI, KAN lub KAP)
XDR-TB	ang. <i>extremely drug-resistant tuberculosis</i> – gruźlica o rozszerzonej oporności na leki

---

## Streszczenie

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* (dalej nazywanym *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*), w ramach analizy klinicznej dla leku Sirturo® (bedakilina) stosowanego jako element odpowiedniego skojarzonego schematu leczenia wielolekoopornej gruźlicy płuc (MDR-TB, ang. *multidrug-resistant tuberculosis*), gdy nie można zastosować innego skutecznego leczenia z powodu oporności lub nietolerancji, wykonano porównawczą analizę skuteczności i bezpieczeństwa dodania w/w produktu leczniczego do podstawowego schematu przeciwgruźliczego, który jest obecnie standardem leczenia w Polsce.

### METODYKA

W ramach analizy klinicznej przedstawiono problem zdrowotny oraz określono praktykę kliniczną leczenia wielolekoopornej gruźlicy płuc na podstawie zagranicznych i polskich wytycznych, rekomendacji oraz opinii ekspertów klinicznych. Następnie dokonano wyboru komparatorów dla bedakiliny oraz wykonano przegląd systematyczny. Przegląd został przeprowadzony zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0.

### WYBÓR KOMPparatorÓW I WYNIK PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO

Obecnie stosowanym, refundowanym w ramach hospitalizacji leczeniem chorych na MDR-TB jest podstawowy schemat leków przeciwgruźliczych (lek podawany pozajelitowo, fluorochinolon nowej generacji, etionamid lub protionamid, cykloseryna lub kwas para-aminosalicylowy oraz pirazynamid). W sytuacji, gdy trzeba wprowadzić jego modyfikacje z powodu oporności lub nietolerancji chorego na któryś z leków, bedakilina może być stosowana jako element tego schematu. Stwierdzono zatem, że potencjalnym komparatorem dla bedakiliny w zdefiniowanej populacji docelowej (MDR-TB), stanowiącym aktualną praktykę

---

---

kliniczną, jest schemat podstawowy leków przeciwgruźliczych, dostosowywany indywidualnie dla chorego.

Do analizy klinicznej włączono badanie C208, część 1. (publikacje *Diacon 2009* i *Diacon 2012, dane NIH* (ang. *National Institutes of Health* – Narodowy Instytut Zdrowia w Stanach Zjednoczonych) oraz *raport EMA*) i część 2. (publikacja *Diacon 2014, dane NIH* oraz *raport EMA*). Są to 2 odrębne, randomizowane i podwójnie zaślepienie badania kliniczne, oba porównujące bedakilinę z placebo, przy czym interwencje te podawane były w skojarzeniu z podstawowym schematem leczenia MDR-TB (grupę badaną i kontrolną oznaczono odpowiednio BED i PLC).

Ponadto, jako źródło uzupełniające włączono raport Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. *Committee on Medicinal Products for Human Use - CHMP*) Europejskiej Agencji Leków (EMA, ang. *European Medicines Agency*) oceniający skuteczność i bezpieczeństwo bedakiliny.

Badanie obserwacyjne, retrospektywne, jednoramienne *Guglielmetti 2014* oraz badanie eksperymentalne jednoramienne C209 (*dane NIH* oraz *raport EMA*) włączono do dodatkowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa, w celu poszerzenia informacji zawartych w analizie głównej.

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa zawierała ponadto informacje z *Charakterystyki Produktu Leczniczego Sirturo®* oraz dokumentu FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków), zawierającego informacje odnośnie stosowania produktu Sirturo®. Uwzględniono w niej również dokument PBRR (ang. *Periodic Benefit-Risk Evaluation Report* – okresowy raport dotyczący oceny stosunku korzyści do ryzyka) dla produktu leczniczego Sirturo®.

### **Skuteczność kliniczna**

Skuteczność BED w skojarzeniu z podstawowym schematem przeciwgruźliczym w porównaniu z tym schematem została oceniona na podstawie jednego dostępnego badania randomizowanego, złożonego z dwóch odrębnych części. Dodatkowo uzupełniono analizę skuteczności o wyniki uzyskane w badaniu jednoramiennym, które potwierdziły skuteczność bedakiliny.

Na podstawie analizy skuteczności wywnioskowano, że BED w skojarzeniu z podstawowym schematem leczenia istotnie statystycznie skraca czas do konwersji posiewu płwociny

---

---

w porównaniu do stosowania jedynie podstawowego schematu leczenia. W porównaniu z PLC odnotowano wzrost odsetka chorych z konwersją posiewu płwociny po 8. i 24. tygodniach stosowania leku, a także po 120. tygodniach obserwacji przy 24-tygodniowym podawaniu bedakiliny. Także odsetek wyleczeń po 120 tygodniach był znamienne wyższy w grupie BED.

W przypadku uzyskania konwersji rozmazu płwociny zarówno w grupie BED jak i PLC już po 4 tygodniach wynik był negatywny u ponad 50% chorych z grup, jednakże odsetek był wyższy w grupie chorych stosujących BED w porównaniu z PLC.

Wyniki otrzymane na podstawie analizowanych badań, wskazują na skuteczność bedakiliny skojarzonej z podstawową terapią przeciwgruźliczą w porównaniu do stosowania jedynie tej terapii przez istotną zmianę wskaźników świadczących o wyleczeniu chorego. Wyniki te zostały potwierdzone także poprzez dane z badania obserwacyjnego, stanowiącego dowód na skuteczność praktyczną.

### **Bezpieczeństwo**

Na podstawie analizy bezpieczeństwa przedstawionej w badaniach oraz dokumentów uzupełniających stwierdzono, że bedakilina w skojarzeniu ze schematem podstawowym charakteryzuje się porównywalną częstością występowania zdarzeń<sup>1</sup> niepożądanych w porównaniu do samego schematu (z placebo). Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem występowały statystycznie częściej w grupie badanej jedynie po 24 tygodniach leczenia (gdy czas przyjmowania badanego leku wynosił 24 tygodnie). Po 120 tygodniach okresu obserwacji istotności tej nie obserwowano. Różnicy nie odnotowano również gdy czas przyjmowania badanego leku wynosił 8 tygodni. Co więcej, wykazano, że istotnie rzadziej występującymi zdarzeniami w grupie badanej w porównaniu do grupy kontrolnej były: infekcje wirusowe, szum w uszach, biegunka oraz dyspepsja, co świadczy o przewadze BED w porównaniu z PLC. Natomiast częściej w grupie badanej występowały zaburzenia układu nerwowego ogółem, ból głowy, wzrost stężenia transaminaz, zapalenie nosogardzieli i zmęczenie.

Dodatkowo zwraca się uwagę na fakt, że stosowanie bedakiliny może wiązać się z wydłużeniem odstępu QT oraz wzrostem stężenia kwasu moczowego we krwi. Biorąc pod uwagę możliwość wystąpienia wymienionych zdarzeń niepożądanych zaleca się monitorowanie stanu zdrowia chorego przez cały okres przyjmowania bedakiliny. Odnotowano

---

<sup>1</sup> Jako zdarzenie niepożądane definiowano każde zdarzenie, które nie jest definiowane jako związane z leczeniem (czyli zdarzenie prawdopodobnie możliwie lub mało prawdopodobnie związane z leczeniem, a także zdarzenia w oczywisty sposób niezwiązane z leczeniem)

---

---

również większą częstość występowania zgonów w grupie stosującej BED, co nie zostało jednoznacznie powiązane z działaniem leku.

### **WNIOSKI**

Na podstawie wyników badań włączonych do analizy stwierdzono, że bedakilina w skojarzeniu z podstawowym schematem leczenia gruźlicy wielolekoopornej jest leczeniem skuteczniejszym niż stosowanie jedynie tej terapii i niepowodującym znaczącego pogorszenia profilu bezpieczeństwa.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie produktu Sirturo® w praktyce klinicznej i należy go uznać za skuteczny lek do stosowania jako element odpowiedniego skojarzonego schematu leczenia wielolekoopornej gruźlicy płuc.

---

---

## 1. Cel analizy

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* [23] celem analizy klinicznej dla leku Sirturo® (bedakilina) stosowanego jako element odpowiedniego skojarzonego schematu leczenia wielolekoopornej gruźlicy płuc jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, gdyby nie istniała ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna powinna obejmować porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

## 2. Metodyka

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* analiza kliniczna powinna zawierać:

- ⊕ opis problemu zdrowotnego, uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji;
  - ⊕ opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania;
  - ⊕ przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie:
    - ⊕ charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym;
    - ⊕ charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią;
    - ⊕ parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;
    - ⊕ metodyki badań;
  - ⊕ wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych odnośnie opiniowanej technologii medycznej w populacji uwzględnionej we wniosku refundacyjnym.
-



---

Przeгляд systematyczny wykonany w ramach analizy klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0.

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* przegląd systematyczny zawiera:

- ⊕ porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku jej braku – z inną technologią opcjonalną;
  - ⊕ wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego;
  - ⊕ opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych;
  - ⊕ opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu;
  - ⊕ charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:
    - ⊗ opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości/równoważności/ niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej;
    - ⊗ kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania;
    - ⊗ opisu procedury przypisania osób badanych do technologii;
    - ⊗ charakterystyki grupy osób badanych;
    - ⊗ charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane;
    - ⊗ wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu;
    - ⊗ informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem;
    - ⊗ wskazania źródeł finansowania badania;
-



- 
- ⊕ zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej;
  - ⊕ informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Leków), FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków).

### **3. Problem zdrowotny – wielolekooporna gruźlica płuc**

#### **3.1. Populacja docelowa**

Populację docelową dla bedakiliny, określoną na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Sirturo®* [6], stanowią dorośli chorzy z wielolekooporną postacią gruźlicy płuc (MDR-TB, ang. *multidrug-resistant tuberculosis*), w przypadku gdy nie można zastosować innej skutecznej terapii wynikającej z oporności lub nietolerancji.

#### **3.2. Definicja i klasyfikacja**

Gruźlica jest chorobą zakaźną, wywołaną przez prątki kwasooporne należące do *Mycobacterium tuberculosis complex* [24].

Gruźlica płuc dotyczy tkanki płucnej (także tchawicy, oskrzeli i krtani). Chory na gruźlicę płuc i jednocześnie na gruźlicę pozapłucną także jest określany jako przypadek gruźlicy płuc. [24].

Według definicji WHO, jako zachorowanie na gruźlicę określa się sytuację, gdy lekarz lub inny pracownik służby zdrowia rozpoznał gruźlicę i włączył pełne leczenie przeciwprątkowe, natomiast o potwierdzonym zachorowaniu na gruźlicę mówi się u chorego, u którego potwierdzono obecność prątków kwasoopornych *Mycobacterium tuberculosis complex* [28].

Wielolekooporna gruźlica płuc jest to postać gruźlicy, której przyczyną jest zakażenie prątkami o zmniejszonej wrażliwości na 2 lub więcej leków pierwszego wyboru (co najmniej na izoniazyd

---

i ryfampicynę) w takim stopniu, że badany szczep należy uznać za różniący się od szczepu dzikiego, który nigdy nie miał kontaktu z lekami przeciwprątkowymi. Coraz częściej szczepy typu MDR nabywają dodatkowej oporności i osiągają postać o rozszerzonej oporności pre-XDR (*ang. pre-extremely drug-resistant*) oraz XDR (*ang. extremely drug-resistant*) lub całkowitej oporności TDR (*ang. totally drug resistant*) [17; 24].

Definicje poszczególnych typów oporności przedstawiono szczegółowo w tabeli poniżej.

**Tabela**  
**Definicje typów oporności *Mycobacterium tuberculosis complex***

1.

Oporność <i>Mycobacterium tuberculosis complex</i> na leki	Typ oporności
INH+RIF	MDR
INH+RIF+SM	
INH+RIF+EMB	
INH+RIF+SM+EMB	
MDR + fluorochinolon	pre-XDR
MDR + jeden z leków podawanych iniekcyjnie (AMI, KAN lub KAP)	
MDR + fluorochinolon + jeden z leków podawanych iniekcyjnie (AMI, KAN lub KAP)	XDR
MDR + fluorochinolon + aminoglikozyd + polipeptyd + tioamid + cykloseryna + kwas paraaminosalicylowy	TDR

AMI – amikacyna, EMB – etambutol, INH – izoniazyd, KAN – kanamycyna, KAP – kapreomycyna, MDR – *ang. multidrug-resistant*, pre-XDR – *pre-extremely drug-resistant*, XDR – *ang. extremely drug-resistant*, TDR – *ang. totally drug resistant*, RIF – ryfampicyna, SM – streptomycyna;  
Źródło: opracowanie własne na podstawie [17]

### 3.3. Epidemiologia

#### 3.3.1. Świat


Według raportu WHO z 2013 roku, w 2012 roku na świecie odnotowano około 8,6 miliona nowych zachorowań na gruźlicę ogółem. Szacuje się, że w 2012 roku jedynie 5,7 miliona chorych zostało poddanych terapii w ramach narodowych programów leczniczych [28].
















Oceniono, że w 2012 roku liczba chorych z postacią gruźlicy wielolekoopornej ogółem na świecie wynosiła około 450 000 tys. Liczba chorych z tą postacią gruźlicy uległa blisko podwojeniu w porównaniu do roku poprzedniego. Szacuje się, że średnio 9,6% (ok. 43 200) chorych z MDR-TB stanowią chorzy z XDR-TB [28].

### 3.3.2. Polska

Według informacji **Głównego Urzędu Statystycznego** (GUS) na podstawie danych z Krajowego Rejestru Zachorowań na Gruźlicę, w 2012 roku gruźlicę (ogółem) zdiagnozowano u ponad 7,5 tys. osób czyli o blisko 1 tys. osób mniej niż w 2011 roku. 93% (około 7 tys.) przypadków stanowiła gruźlica płuc. Wskaźnik zachorowalności wynosił 20/100 tys. mieszkańców [10].

W Polsce w 2011 roku oporność na INH i RIF była stwierdzana u 0,8% (około 54) chorych na gruźlicę (ogółem) ze znanym wynikiem lekowrażliwości (tj. spośród 89,5% przypadków z dodatnim wynikiem posiewu) [30]. Przyjmując te same proporcje można oszacować, że wśród chorych na gruźlicę płuc, oporność na INH i RIF stwierdza się u około 50 chorych.

Według raportów **WHO** dotyczących gruźlicy w Polsce, w 2012 roku całkowita liczba zgłoszonych chorych na gruźlicę wynosiła 7 542, w tym 6 665 nowych przypadków i 877 chorych ze wznowionym leczeniem. 

■ podane przedziały wartości wskazują na niepewność wyników

<sup>3</sup> nie jest jasno określone, czy liczba ta dotyczy gruźlicy wielolekoopornej ogółem czy płuc, przyjęto zatem że dotyczy choroby ogółem



- ⊕ bezdomni;
- ⊕ imigranci z obszarów o dużej zapadalności na gruźlicę;
- ⊕ chorzy z niektórymi zaburzeniami odporności, chorzy na cukrzycę, nowotwory złośliwe, przewlekłą niewydolność nerek wymagającą dializoterapii, chorzy leczeni immunosupresyjnie albo lekami anty-TNF-alfa (*ang. tumor necrosis factor* – czynnik martwicy guza) [24].

Ryzyko zachorowania na gruźlicę po zakażeniu zależy od czasu jaki upłynął od kontaktu z prątkiem, wieku, chorób współistniejących, stosowanych leków i czynników genetycznych [30].

Największe ryzyko zachorowania na gruźlicę występuje w ciągu 2 lat od zakażenia i jest ono około 10 razy wyższe niż u osób, które przebyły zakażenie wiele lat wcześniej. Najbardziej narażone na rozwój choroby i ciężki jej przebieg są dzieci poniżej 5. roku życia i osoby z obniżoną odpornością. Ryzyko zakażenia od osoby prątkującej z dodatnim wynikiem bakterioskopii płwociny wynosi  $\geq 10\%$ , natomiast od chorych z dodatnim wynikiem posiewu, ale z ujemnym wynikiem bakterioskopii płwociny jest 5-10 razy mniejsze [30, 28].

Mężczyźni w Polsce chorują na gruźlicę ponad 2-krotnie częściej niż kobiety (31 vs. 14/100 tys. osób w 2011 roku), natomiast w grupie mężczyzn w wieku 50-59 lat nawet 4-krotnie częściej [30].

### 3.5. Patomechanizm

Zainhalowane prątki gruźlicy mogą intensywnie mnożyć się wewnątrz komórek fagocytyjnych powodując ich rozpad i uwolnienie licznych bakterii, co prowadzi do rozsiewu prątków drogami układu krwionośnego i chłonnego [30].

Makrofag zakażony prątkiem gruźlicy uwalnia liczne cytokiny, z których najważniejszymi są TNF-alfa oraz interleukiny, pobudzające inne komórki do produkcji interferonu-gamma. Uwolnione chemokiny i TNF-alfa powodują nagromadzenie wielu komórek zapalnych, w tym również limfocytów, makrofagów i komórek dendrytycznych w miejscu rozwoju zapalenia, dzięki czemu rozpoczyna się aktywna swoista odpowiedź immunologiczna typu komórkowego [30].

Wraz z namnażaniem się prątków gruźlicy powstaje miejscowy odczyn zapalny. Następnie powstaje charakterystyczna ziarnina, której elementem jest gruzełek zbudowany ze skupisk makrofagów przyjmujących postać komórek nabłonkowatych i komórek olbrzymich Langhansa, otaczających rozpadłe komórki – tworzy się tzw. martwica serowata. Wokół

martwicy widoczne są komórki nabłonkowe (aktywne makrofagi). Ziarniaki otoczone są wałem limfocytów, a bardziej obwodowo widoczne są fibroblasty [24, 30].

Prątki znajdujące się w ziarniaku mają osłabiony metabolizm i często określa się je jako uśpione. U większości osób zakażonych prątkiem gruźlicy nie dochodzi do rozwoju choroby, a jedynym objawem przebytego zakażenia jest dodatni odczyn tuberkulinowy. Prątki mogą długo pozostawać w organizmie człowieka i nawet po wielu latach dawać początek gruźlicy płuc lub pozapłucnej [24, 30].

U większości osób zakażonych prątkiem gruźlicy nie dochodzi do rozwoju choroby. Natomiast bezpośrednio po zakażeniu na gruźlicę choruje około 5% zakażonych (jest to tak zwana gruźlica pierwotna), a kolejne 5% może zachorować w późniejszym okresie (gruźlica popierwotna). Pierwotna postać choroby najczęściej przebiega z wytworzeniem zespołu pierwotnego, czyli zmiany w płucu i w okolicznych węzłach chłonnych. Proces ten może postępować będąc przyczyną miejscowych powikłań lub cofnąć się z pozostawieniem ogniska zwłóknienia bądź zwapnienia. Gruźlica popierwotna przebiega najczęściej w postaci zmian naciekowo-jamistych w górnych partiach płuc. Może do nich dojść w wyniku reaktywacji ognisk powstałych po zakażeniu pierwotnym lub na skutek powtórnego zakażenia prątkami gruźlicy. Rzadziej dochodzi do rozwoju zmian pozapłucnych, przede wszystkim w wyniku reaktywacji ognisk powstałych przy rozsiewie prątków w przebiegu zakażenia pierwotnego [3, 24, 30].

Przyczyną lekooporności jest najczęściej monoterapia (zwykle dodanie pojedynczego leku w przypadku nieskuteczności wcześniejszego leczenia) oraz nieregularne, okresowe przyjmowanie leków przeciwprątkowych skutkujące zbyt niskim stężeniem poszczególnych leków w tkankach chorego, uniemożliwiającym ich działanie bakteriobójcze, co sprzyja mnożeniu się zmutowanych prątków opornych na działanie leków. Rozprzestrzenianiu się gruźlicy wielolekoopornej na świecie sprzyja imigracja ludności z krajów rozwijających się oraz zakażenia w populacjach zamkniętych do których należą więźniowie, bezdomni, pensjonariusze domów opieki czy chorzy zakażeni wirusem HIV [17].

Wielolekowa oporność jest wynikiem stopniowej akumulacji niezależnych mutacji w genach kodujących miejsca docelowe dla poszczególnych leków i nie jest spowodowana pojedynczą mutacją. Jedna komórka wśród milionowej populacji może być naturalnie oporna na INH z powodu spontanicznej mutacji w genie *katG*. Mutacje w genie *rpoB* prowadzące do oporności na RIF powstają w naturalnych warunkach jeszcze rzadziej. Oporność typu MDR rozwija się na kilka sposobów. Możliwość pojawienia się jednoczesnej, spontanicznej mutacji, prowadzącej do oporności na INH i RIF jest niezwykle mała. Prawdopodobieństwo jednoczesnego rozwoju lekooporności pierwotnej na wiele leków jest określane na  $10^{-13}$ .

Nawet u chorych z czynną gruźlicą i z dodatnim rozmazem mikroskopowym równoczesne pojawienie się mutacji powodującej oporność na INH i RIF może wystąpić u 1 chorego na każde 10-100 tys. przypadków gruźlicy. Jednak w praktyce klinicznej odsetek chorych z wielolekooporną postacią choroby jest znacznie wyższy (w Polsce 0,8% [10]), a zatem lekooporność *Mycobacterium* jest przede wszystkim wynikiem niedostatecznej inhibicji wzrostu prątków przez leki, co sprowadza się do nieodpowiedniego leczenia (stosowania monoterapii, niewłaściwego przyjmowania leków przez chorego, przerywania leczenia). Jeżeli wystąpi mutacja, lekooporne komórki szybko zastępują i eliminują wrażliwe, powodując lekooporność nabytą [2].

### 3.6. Objawy

Objawy w przypadku gruźlicy można podzielić na ogólnoustrojowe oraz na narządowe, manifestowane przez zakażone narządy. Objawy ogólnoustrojowe mogą występować niezależnie od umiejscowienia zmian. Należą do nich:

- ⊕ podwyższona temperatura ciała;
- ⊕ nocne poty;
- ⊕ utrata apetytu;
- ⊕ złe samopoczucie [24].

Obserwuje się również zmiany w wynikach badań diagnostycznych: leukopenia, leukocytoza, niedokrwistość czy hiponatremia. Gruźlica często współistnieje z innymi ciężkimi chorobami dlatego też jej obraz kliniczny jest bardzo zróżnicowany [24].

#### Obraz kliniczny w gruźlicy płuc

Najczęstszym objawem jest przewlekły kaszel, początkowo suchy, stopniowo zmieniający się w wilgotny z wykrztuszaniem śluzowej lub ropnej wydzieliny (plwocina). Niekiedy u chorych występuje krwioplucie. Duszność pojawia się w zaawansowanych postaciach gruźlicy (m.in. w serowatym zapaleniu płuc), w których może dojść do niewydolności oddechowej [24].

W badaniach przedmiotowych nie wyróżnia się cech charakterystycznych dla gruźlicy. Stwierdza się przede wszystkim objawy typowe dla nacieku lub jamy w płucach [24].

W gruźlicy pierwotnej występują zmiany o charakterze zagęszczeń najczęściej w środkowych i dolnych polach płucnych, z powiększeniem węzłów chłonnych. W gruźlicy popierwotnej



zagęszczenia pojawiają się głównie w segmentach szczytowych i tylnych górnych płatów płuc oraz w segmentach górnych płatów dolnych. Najczęstszą postacią gruźlicy popierwotnej jest gruźlica naciekowa. W formach zaawansowanych często tworzą się jamy. Wyróżnia się jamy anatomiczne, charakterystyczne dla gruźlicy włóknisto-jamistej, i jamy mechaniczne, wynikające z mechanizmu wentylowego [24].

### 3.7. Rozpoznanie

Rozpoznanie gruźlicy bywa trudne i często polega na wykluczeniu innych chorób. Gruźlicę należy brać pod uwagę we wszystkich przypadkach zmian w RTG klatki piersiowej, nawet jeżeli nie są typowe dla gruźlicy. Gruźlicę podejrzewa się u chorych z przewlekłym kaszlem z wykrztuszaniem ropnej płwociny trwającym dłużej niż 3 tygodnie, w zapaleniach płuc, które nie ustępują pod wpływem standardowego leczenia [24].

Wykluczenia gruźlicy wymagają:

- ⊕ gorączka o nieznannej etiologii;
- ⊕ powiększenie węzłów chłonnych;
- ⊕ jałowy ropomocz;
- ⊕ zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zwłaszcza przebiegające z porażeniem nerwów czaszkowych;
- ⊕ bezpłodność;
- ⊕ choroby zapalne jelit;
- ⊕ przewlekające się stany zapalne układu kostno-stawowego [24].

Rozpoznanie gruźlicy potwierdza się posiewem materiału zależnie od lokalizacji zmian chorobowych. W przypadku gruźlicy płuc metodą przesiewową jest badanie rozmazu płwociny, które należy wykonać co najmniej 2-krotnie. Jeśli chory nie odkrztusza płwociny spontanicznie, można uzyskać płwocinę indukowaną hipertonicznym roztworem chlorku sodu albo pobrać podczas bronchoskopii popłuczyny oskrzelowe. Rozpoznanie mogą ułatwić testy wykrywające materiał genetyczny prątków [24].

U chorych, u których nie udaje się wykazać obecności prątków rozpoznanie gruźlicy ustala się na podstawie:

- ⊕ obrazu klinicznego (głównie RTG);
- ⊕ odczynu tuberkulinowego (OT) – służy do ujawnienia zakażenia prątkiem gruźlicy i jest wynikiem nadwrażliwości typu opóźnionego na białka tej bakterii, które podaje się w postaci preparatu tuberkulinowego;



- ⊕ testów opartych na wydzieleniu interferonu gamma (IGRA – *interferon gamma release assays*) – polegających na pomiarze interferonu gamma wydzielanego przez swoiste limfocyty T pobudzone przez antygeny występujące u *Mycobacterium tuberculosis* i nielicznych innych gatunków prątków, ale nie u szczepu BCG (fr. *Bacillus Calmette-Guérin*) stanowiącego szczepionkę przeciwgruźliczą [24].

Testy OT oraz IGRA mają jedynie wartość pomocniczą w rozpoznawaniu gruźlicy, ponieważ nie różnicują między zakażeniem a chorobą. Ponadto OT może być fałszywie dodatni lub fałszywie ujemny [24].

Laboratoryjne kryteria rozpoznania gruźlicy opierają się na wynikach badań bakteriologicznych. W poniższej tabeli zostały przedstawione kryteria rozpoznania Europejskiego Centrum Zapobiegania i Kontroli Chorób (ECDC – ang. *European Centre for Disease Prevention and Control*) oraz WHO z 2012 roku [30].

**Tabela**  
**Kryteria rozpoznania gruźlicy wg ECDC i WHO**

3.

Potwierdzenie gruźlicy u chorego	Wyniki badań
Przypadek pewny	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ wyhodowanie szczepu prątków gruźlicy, lub</li> <li>⊕ dodatni wynik badania bakterioskopowego i wykrycie DNA/RNA prątków, lub</li> <li>⊕ stwierdzenie ziarniaków w badaniu histologicznym i wykrycie DNA/RNA prątków.</li> </ul>
Przypadek prawdopodobny	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ dodatni wynik badania bakterioskopowego, lub</li> <li>⊕ wykrycie DNA/RNA w materiale klinicznym, lub</li> <li>⊕ stwierdzenie ziarniaków w badaniu histologicznym i obecność prątków w barwionych wycinkach tkanek.</li> </ul>
Przypadek możliwy	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ objawy kliniczne odpowiadające gruźlicy i badania obrazowe sugerujące gruźlicę;</li> <li>⊕ brak potwierdzeń laboratoryjnych.</li> </ul>

DNA – kwas deoksyrybonukleinowy, RNA – kwas rybonukleinowy;

Źródło: opracowanie na podstawie Zaleceń Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc z 2013 roku [30]

U chorych po raz pierwszy diagnozowanych w kierunku gruźlicy należy wykonać badanie bakterioskopowe, molekularne, posiew na pożywkach płynnych i stałych, identyfikację oraz test lekooporności. U chorych ze wznową gruźlicy należy uwzględnić możliwość wystąpienia lekooporności prątków i poza wymienionymi badaniami wykonać molekularny test w kierunku lekooporności. Na podstawie wyniku bakterioskopii nie można ani potwierdzić, ani wykluczyć rozpoznania gruźlicy, ponieważ w dodatnim rozmazie mogą być obecne prątki środowiskowe. Przy dodatnim rozmazie należy wykonać badanie genetyczne [30].

Wstępną diagnostykę gruźlicy należy zakończyć po 2 dniach (bakterioskopia i badanie genetyczne), natomiast pełną w 21 dni (identyfikacja gatunkowa i test lekooporności) [30].

Rutynowy antybiogram (test na wrażliwość na antybiotyki) obejmuje testy wrażliwości na 4 główne leki przeciwprątkowe: INH, SM, RIF oraz ETA. Ponadto należy wykonać test wrażliwości na PZA. U chorych z podejrzeniem MDR-TB należy wykonać szybkie testy wykrywające oporność na RIF i INH za pomocą uznanych metod w laboratorium, które przeszło zewnętrzną kontrolę jakości. Testy te należy potwierdzić badaniami lekowrażliwości opartymi na posiewach, niemniej jednak wykazaną w teście oporność na RIF można uważać za wyznacznik MDR-TB. WHO oraz Międzynarodowe Standardy Opieki nad Chorymi na Gruźlicę (ISTC, ang. *International Standards for Tuberculosis Care*) zalecają pobranie w celach diagnostycznych co najmniej 2 próbek płwociny. W Polsce zaleca się pobranie 3 próbek. Pobranie trzeciej nieznacznie zwiększa szansę na dodatni wynik [24, 32, 35].

Dodatkowe testy wrażliwości są wymagane w przypadkach stwierdzonej wcześniej u chorych lekooporności typu MDR lub XDR oraz gdy chory w przeszłości przyjmował jakikolwiek lek dodatkowy. Szczepy prątków gruźlicy zdiagnozowane w laboratoriach regionalnych jako MDR lub XDR powinny być przed włączeniem leczenia zweryfikowane przez Krajowe Referencyjne Laboratorium Prętka [30].

W przypadku podejrzenia lub rozpoznania zakażenia lekarz w ciągu 24 godzin powinien zgłosić zdarzenie powiatowemu/wojewódzkiemu inspektorowi sanitarnemu. Ponadto chorzy z podejrzeniem lub rozpoznaniem gruźlicy mają obowiązek poddać się odpowiednim badaniom, natomiast chorzy zdiagnozowani do rozpoczęcia leczenia. Chorzy prątkujący zobowiązani są do przerywania wykonywania zajęć, w których istnieje ryzyko zakażenia innych osób oraz do wyrażenia zgody na hospitalizację [30].

### 3.8. Rokowanie

W większości przypadków wczesne wykrycie i zastosowanie pełnego leczenia prowadzi do wyleczenia. W następstwie rozwijającej się gruźlicy płuc może dojść do powikłań tj. choroby opłucnej, krwotoków płucnych, rozstrzeni oskrzeli, marskości płuca czy przetok [24].

W 2012 roku na świecie zmarło około 1,3 miliona osób chorych na gruźlicę ogółem, w tym około 170 tys. stanowiły przypadki chorych na postać MDR. Wskaźnik śmiertelności od 1990 roku spadł o 45%. W Polsce w 2012 roku umieralność na gruźlicę ogółem (z wyłączeniem chorych z wirusem HIV) wynosiła 1,8/100 tys. osób. Biorąc pod uwagę ten współczynnik i liczebność populacji polskiej wynoszącej około 38 533 tys., szacuje się, że w 2012 roku ogółem na gruźlicę w Polsce zmarło około 694 chorych. W danych zawartych w biuletynie IGiChP 2014 znajduje się informacja, że w 2012 roku na gruźlicę ogółem zmarło 630 chorych,

w tym na gruźlicę płuc zmarło 616 osób, co stanowiło 97,8% wszystkich zgonów spowodowanych gruźlicą [16, 28].

### 3.9. Leczenie

Skuteczne leczenie gruźlicy ma na celu zapobieganie następstwom i nawrotom choroby oraz zahamowanie jej rozprzestrzeniania się. Podstawą terapii jest standardowa chemioterapia, zapewniająca prawie całkowitą skuteczność. WHO zaleca bezpośrednio nadzorowane leczenie (DOT – ang. *Directly Observed Treatment*), które polega na bezpośredniej obserwacji przyjmowania przez chorego leków przez osobę odpowiedzialną za leczenie [24, 30].

Leczenie chorego na MDR-TB różni się od leczenia gruźlicy lekowrażliwej (w szczególności biorąc pod uwagę zalecany czas trwania terapii) i w zależności od wielkości dawek stosowanych leków składa się z dwóch faz:

- ⊕ fazy intensywnej – trwającej co najmniej 8 pierwszych miesięcy;
- ⊕ fazy wyjąławiającej – trwającej co najmniej do końca 20 miesiąca leczenia [30].

Ze względu na skuteczność, leki stosowane w terapii gruźlicy (ogólnie) dzieli się na leki:

- ⊕ pierwszego rzutu – leki o wysokiej skuteczności i stosunkowo niewielkiej toksyczności (INH, RIF, rifabutyna, rifapentyna, pirazynamid (PZA) oraz EMB);
- ⊕ drugiego rzutu – leki o mniejszej skuteczności mogące wywoływać więcej zdarzeń niepożądanych (m.in. cykloseryna (CS), etionamid (ETA), kanamycyna, KAP, AMI, kwas paraaminosalicylowy (PAS), fluorochinolony, klofazymina) [3].

Poniżej w tabeli przedstawiono podział leków ze względu na ich mechanizm działania.

**Tabela**

**4.**

**Podział leków przeciwgruźliczych ze względu na ich mechanizm działania**

Leki o działaniu bakteriobójczym (toksyczne działanie na bakterie powodujące ich śmierć)	Leki o działaniu bakteriostatycznym (hamujące rozwój bakterii)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• ryfampicyna;</li> <li>• izoniazyd;</li> <li>• pirazynamid;</li> <li>• streptomycyna;</li> <li>• etionamid;</li> <li>• fluorochinolony;</li> <li>• kapreomycyna.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• etambutol;</li> <li>• kwas paraaminosalicylowy;</li> <li>• cykloseryna.</li> </ul>

Źródło: opracowanie własne na podstawie [24]

W przypadku terapii MDR-TB leki klasyfikuje się w 5 grupach:

- ⊕ leki pierwszego wyboru – PZA, EMB, rifabutyna;
- ⊕ leki podawane pozajelitowo – KAP, kanamycyna, amikacyna;

- ⊕ fluorochinolony – oflaksacyna, lewoflaksacyna, moksyflokscacyna, gatyflokscacyna;
- ⊕ leki bakteriostatyczne podawane doustnie – ETA, protionamid, CS, terizydon, PAS;
- ⊕ klofazymina, linezolid, amoksycylina z klawulanianem, tioaceton, imipenem z cylastatyną, klarytromycyna, INH w dużej dawce (>10mg/kg m.c.) [24].

Bez informacji o lekowrażliwości prątków nigdy nie wolno dodawać pojedynczego leku. W grupie chorych na MDR-TB stosuje się głównie leki drugiego rzutu, przy czym chorzy powinni otrzymywać co najmniej 4 leki przeciwprątkowe o prawdopodobnej skuteczności oraz PZA [24, 30].

Dodatkową możliwością terapeutyczną dla chorych z MDR-TB jest dodanie do schematu podstawowego nowych leków, tj.:

- ⊕ bedakiliny;
- ⊕ delamanidu [5,6].

Oba te leki są zarejestrowane warunkowo (co oznacza, że oczekiwane są dalsze dowody świadczące o korzyści ze stosowania produktu leczniczego), wskazane do stosowania jako element odpowiedniego skojarzonego schematu leczenia wielolekoopornej gruźlicy płuc, gdy ze względu na brak tolerancji lub oporność nie da się zastosować innego schematu leczenia.

Leczenie w fazie prątkowania odbywa się w warunkach hospitalizacji w celu izolacji chorego od otoczenia. Dalsze leczenie odbywa się pod nadzorem, najczęściej w warunkach ambulatoryjnych. Wyjątek stanowią chorzy ze wskazaniami klinicznymi (w ciężkim stanie) lub wskazaniami społecznymi (tj. złe warunki mieszkaniowe), u których leczenie szpitalne może być kontynuowane przez cały czas trwania terapii [14].

### **3.9.1. Zagraniczne wytyczne kliniczne dotyczące leczenia gruźlicy wielolekoopornej**

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 3 dokumenty opublikowane przez zagraniczne organizacje, opisujące aktualne standardy postępowania w leczeniu dorosłych chorych na gruźlicę wielolekooporną:

- ⊕ Wytyczne TBNET (konsorcjum badawcze opracowujące metody diagnostyki, leczenia i prewencji gruźlicy w Europie) z roku 2014 dotyczące opieki nad chorymi na gruźlicę wielolekooporną w Europie [33];

- ⊕ Standardy Unii Europejskiej (UE) na podstawie raportu grupy zadaniowej ECDC/ERS (*European Respiratory Society* – Europejskie Towarzystwo Oddechowe) z roku 2012 dotyczące opieki nad chorymi na gruźlicę [32];
- ⊕ Wytyczne WHO z roku 2011 dotyczące terapii MDR-TB [36].

**Wytyczne TBNET z 2014 r., zalecają aby u chorych na wielolekooporną postać gruźlicy:**

- ⊕ wykonywano testy na lekowrażliwość w celu określenia skutecznej linii leczenia;
- ⊕ leczenie odbywało się z udziałem co najmniej 4 leków o udowodnionej skuteczności oraz pirazynamidu. Podstawę powinny stanowić leki z grupy 2. (amikacyna, kapreomycyna lub kanamycyna) i z grupy 3. (fluorochinolony). Pozostałe leki mają na celu wspomagać ich działanie podczas fazy intensywnej leczenia;
- ⊕ rodzaj terapii dobierano indywidualnie biorąc pod uwagę historię choroby, stosowane wcześniej leki oraz lekowrażliwość;
- ⊕ leczenie chirurgiczne nie jest wskazane;
- ⊕ leczenie w fazie intensywnej trwało 7-8,5 miesięcy, natomiast całkowity czas leczenia powinien wynosić 20 miesięcy. Czas ten może zostać skrócony w indywidualnych przypadkach [33].

Obecnie jako nowe leki stosowane w leczeniu MDR-TB wymienia się: bedakilinę, delamanid, linezolid oraz PA-824. Bedakilina oraz delamanid zostały warunkowo dopuszczone przez EMA do stosowania w leczeniu chorych z MDR-TB w skojarzeniu ze schematem podstawowym w przypadku gdy dotychczasowe leczenie było nieskuteczne lub źle tolerowane. Brakuje jednak informacji o optymalnym czasie stosowania oraz precyzyjnym wskazaniu dotyczącym tych leków. Nowe możliwości terapeutyczne powinny być dostępne dla wszystkich chorych, u których mogłyby wpłynąć na powodzenie leczenia [33].

Wytyczne TBNET powstały w oparciu m.in. o wytyczne opracowane przez WHO z 2011 roku, które zostały przedstawione poniżej.

**Standardy UE z 2012 r., opracowano na podstawie ISTC.**

Opisane niżej standardy dotyczą leczenia chorych z MDR-TB:

- ⊕ standard 10 – odpowiedź na leczenie chorych na wielolekooporną gruźlicę płuc należy monitorować wykonując raz w miesiącu bakterioskopię i posiew płwociny;

- ⊕ standard 11 – u wszystkich chorych należy ocenić prawdopodobieństwo oporności na leki wykonując szybkie testy lekooporności na INH oraz RIF, następnie w celu potwierdzenia powinno się wykonać standardowy test lekowrażliwości oraz rozszerzone badanie lekowrażliwości;
- ⊕ standard 12 – chorzy na gruźlicę wywołaną przez prątki odporne na leki oraz chorzy z dużym prawdopodobieństwem takiej oporności wymagają leczenia zestawem zawierającym leki drugiego rzutu;
  - ⊕ leki dobiera się na podstawie przypuszczalnej lub potwierdzonej lekowrażliwości albo stosuje się zestaw standardowy;
  - ⊕ należy podawać PZA oraz co najmniej 4 leki drugiego rzutu, włączając leki podawane pozajelitowo, fluorochinolony (jeżeli są dostępne nowsze fluorochinolony tj. lewofloksacyna i moksyflokscacyna, nie zaleca się podawania fluorochinolonów starszej generacji, np. cyproflaksacyna i oflaksacyna), ETA (lub protionamid) oraz CS (lub PAS);
  - ⊕ leczenie powinno trwać co najmniej 20 miesięcy (długość fazy intensywnej powinna wynosić 8 miesięcy);
  - ⊕ nie należy dodawać tylko jednego lub 2 nowych leków do nieskutecznego zestawu, aby zapobiec dalszej oporności na leki [32].

**Wytyczne WHO z 2011 r., zalecają, by w fazie intensywnej (początkowej fazie leczenia, w której podaje się leki pozajelitowo) stosować:**

- ⊕ 4 leki o prawdopodobnej skuteczności:
  - ⊕ lek podawany pozajelitowo (*warunkowe zalecenie, bardzo niska jakość dowodów*);
  - ⊕ fluorochinolon (*mocne zalecenie, bardzo niska jakość dowodów*) – powinien być to fluorochinolon nowej generacji (*warunkowe zalecenie, bardzo niska jakość dowodów*);
  - ⊕ etionamid (lub protionamid) (*mocne zalecenie, bardzo niska jakość dowodów*);
  - ⊕ cykloseryna (lub PAS, jeśli cykloseryna nie może być stosowana) (*warunkowe zalecenie, bardzo niska jakość dowodów*);
- ⊕ dodatkowo pirazynamid (*warunkowe zalecenie, bardzo niska jakość dowodów*).

Chociaż chorzy z XDR-TB nie byli uwzględniani w analizie wykonanej dla potrzeb tych zaleceń, dopóki nie powstaną lepsze dowody do opracowania optymalnego zestawu leków dla tych chorych, należy stosować te zalecane dla MDR-TB.



Stosowanie leków, na które szczep bakterii wykazał wrażliwość jest nieznacznie bardziej korzystne niż stosowanie tych leków niezależnie od wyniku testu. Wybór leków może zatem zostać oparty o wynik testu wrażliwości wyizolowanego szczepu, wcześniej stosowane leki oraz częstość ich stosowania w środowisku. Jednak w odniesieniu do praktyki klinicznej należy podkreślić niepewność co do powtarzalności i wiarygodności testów wrażliwości na pirazynamid (i etambutol) oraz leków innych niż leki pozajelitowe i fluorochinolony [36].

Dodatkowe informacje:

- nie ma dowodów uzasadniających stosowanie więcej niż 4 leków przeciwprątkowych drugiej linii u chorych z rozległymi zmianami, chyba że skuteczność któregoś z leków jest wątpliwa;
- etambutol może być stosowany, ale nie należy do leków stanowiących schemat standardowy;
- leki 5. grupy, tj. kłofazymina, linezolid, amoksycylina z kwasem klawulanowym, tioacetazon, imipenem/cylastyna oraz klarytromycyna mogą być stosowane, ale nie należą do leków stanowiących schemat standardowy;
- brak jest dowodów na temat przewagi któregośkolwiek z leków podawanych pozajelitowo. W przypadkach oporności na kanamycynę wykazano skuteczność kapreomycyny;
- stosowanie streptomycyny nie jest zalecane;
- stosowanie cyprofloksacyny nie jest zalecane;
- intensywna faza leczenia chorych na MDR-TB powinna trwać 8 miesięcy, a długość leczenia może być modyfikowana zależnie od odpowiedzi na leczenia (*warunkowe zalecenie, bardzo niska jakość dowodów*);
- całkowita długość leczenia nowozdiagnozowanych chorych na MDR-TB powinna wynosić 20 miesięcy i może być modyfikowana zależnie od odpowiedzi na leczenia (*warunkowe zalecenie, bardzo niska jakość dowodów*) [36].

Posumowanie zagranicznych wytycznych klinicznych zamieszczono w poniższej tabeli.

**Tabela 5. Podsumowanie zagranicznych wytycznych klinicznych dotyczących postępowania w przypadku gruźlicy wielolekoopornej**

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenie	Siła zalecenia; jakość dowodu
TBNET 2014 [33]	Należy podawać PZA oraz co najmniej 4 leki o udowodnionej skuteczności. Podstawę powinny stanowić leki z grupy 2. (amikacyna, kapreomycyna lub kanamycyna) i z grupy 3. (fluorochinolony). Pozostałe leki mają na celu wspomagać ich działanie podczas fazy intensywnej leczenia.	b/d
	Długość leczenia powinna trwać 20 miesięcy (długość fazy intensywnej: 7 – 8,5 miesięcy)	b/d
UE 2012 [32]	Należy podawać PZA oraz co najmniej 4 leki drugiego rzutu włączając leki podawane pozajelitowo, ETA (lub protionamid) oraz CS (lub PAS)	b/d
	Długość leczenia powinna trwać 20 miesięcy (długość fazy intensywnej – 8 miesięcy)	b/d
	Nie należy dodawać tylko jednego lub 2 nowych leków do nieskutecznego zestawu	b/d
	Odpowiedź na leczenie chorych na wielolekooporną gruźlicę płuc należy monitorować wykonując raz w miesiącu bakterioskopię i posiew płwociny	b/d
WHO 2011 [36]	W fazie intensywnej (początkowej fazie leczenia, w której podaje się leki pozajelitowo) należy podać 4 leki o możliwej skuteczności (w tym lek podawany pozajelitowo) oraz dodatkowo pirazynamid	warunkowe zalecenie; bardzo niska jakość dowodów
	Należy stosować fluorochinolon	mocne zalecenie; bardzo niska jakość dowodów
	Należy stosować fluorochinolon nowszej generacji	warunkowe zalecenie; bardzo niska jakość dowodów
	Należy stosować etionamid (lub protionamid)	mocne zalecenie; bardzo niska jakość dowodów
	Należy stosować zestaw leków zawierający co najmniej pirazynamid, fluorochinolon, lek podawany pozajelitowo, etionamid (lub protionamid) i cykloserynę (lub kwas p-aminosalicylowy- PAS, jeśli cykloseryna nie może być stosowana)	warunkowe zalecenie; bardzo niska jakość dowodów

Siła zalecenia: mocne - grupa przygotowująca zalecenia jest pewna, że pożądaný efekt przestrzegania zaleceń przeważa nad efektem niepożądanym; warunkowe - grupa przygotowująca zalecenia uważa, że pożądaný efekt przestrzegania zaleceń prawdopodobnie przeważa nad efektem niepożądanym; Jakość dowodów: wysoka - mało prawdopodobne, by następne badania zmieniły pewność co do wyniku analiz; umiarkowana - następne badania mogą mieć ważny wpływ na pewność co do wyniku i mogą zmienić ocenę; niska - jest bardzo prawdopodobne, że następne badania będą miały wpływ na pewność co do wyniku analizy i na zmianę oceny; bardzo niska - wynik analiz bardzo niepewny.

Źródło: opracowanie własne na podstawie zagranicznych wytycznych klinicznych [32, 33, 36]



### 3.9.2. Zagraniczne rekomendacje dotyczące stosowania bedakiliny w terapii gruźlicy wielolekoopornej

Poszukiwano rekomendacji dotyczących stosowania bedakiliny oraz delamanidu, gdyż oba są lekami zalecanymi do stosowania dodatkowo, w skojarzeniu ze schematem podstawowym. Nie poszukiwano natomiast rekomendacji dotyczących stosowania poszczególnych leków, podawanych w wytycznych jako składowe standardowego schematu przeciwgruźliczego. W ramach niniejszego raportu nie będzie bowiem rozpatrywane, który z leków powinien wchodzić w skład tego schematu (nie jest to przedmiotem analizy), a jedynie jakie leki mogą być stosowane dodatkowo, tak jak jest to określone w analizie problemu decyzyjnego.

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 2 dokumenty, opublikowane przez zagraniczne organizacje, opisujące rekomendacje dotyczące stosowania bedakiliny (BED) u dorosłych chorych na gruźlicę wielolekooporną:

- ⊕ Rekomendacja *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC – Centrum Zwalczania i Zapobiegania Chorobom) z roku 2013 dotycząca stosowania produktu Sirturo® w leczeniu MDR-TB [34];
- ⊕ Rekomendacje WHO z roku 2013 dotyczące stosowania bedakiliny w leczeniu MDR-TB [37].

Nie odnaleziono rekomendacji dotyczących stosowania delamanidu.

**Według rekomendacji CDC z 2013 roku** rekomendowane jest stosowanie BED jedynie w przypadku braku skuteczności innego schematu leczenia MDR-TB. Można także rozważyć stosowanie BED w specjalnych grupach chorych oraz w okresie dłuższym niż 24 tygodnie, gdy profil skuteczności jest korzystniejszy od możliwego ryzyka [32].

Podkreślone zostało, aby interwencja BED zawsze skojarzona była z podstawowym schematem leczenia gruźlicy w ramach DOT. Zaleca się również cotygodniowe monitorowanie bezpieczeństwa u chorych stosujących BED [32].

Na podstawie opinii Grupy Ekspertów, **WHO w 2013 roku wydało następującą rekomendację (o charakterze tymczasowym): bedakilina może być dodawana do podstawowego schematu leków zalecanego przez WHO u dorosłych chorych na MDR-TB, przy czym powinny być spełnione następujące warunki:**

- 
- ⊕ leczenie jest prowadzone w warunkach ścisłego monitorowania;
  - ⊕ właściwa kwalifikacja chorych do leczenia (należy zachować ostrożność w przypadku chorych powyżej 65 r.ż. i chorych z HIV, ponieważ dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa w tej grupie są bardzo ograniczone; niezalecane jest stosowanie bedakiliny u ciężarnych kobiet i dzieci; możliwe jest zastosowanie leku u chorych na gruźlicę pozapłucną, ekstrapolując dane dla chorych z gruźlicą płucną);
  - ⊕ świadoma zgoda chorego;
  - ⊕ zastosowanie się do zaleceń WHO dotyczących ustalania schematu leczenia:
    - ⊕ WHO zaleca stosowanie schematu złożonego z: pirazynamidu, fluorochinolonu nowej generacji, leku II linii podawanego pozajelitowo, dwóch leków bakteriostatycznych (preferowany protionamid lub etionamid oraz cykloseryna lub kwas p-aminosalicylowy); bedakilina może być wskazana jeśli powyższy schemat nie może być zastosowany z powodu oporności *in vitro*, znanych działań niepożądanych, słabej tolerancji lub przeciwwskazań dla któregośkolwiek leku bądź niedostępności leku;
    - ⊕ w przypadku oporności na fluorochinolony lub leki podawane pozajelitowo (kanamycynę, amikacynę lub kapreomycynę) bedakilina może pełnić rolę jako prawdopodobnie skuteczny lek, który stanowi składnik podstawowego schematu;
    - ⊕ w przypadku oporności zarówno na fluorochinolony, jak i leki podawane pozajelitowo, podawanie bedakiliny powoduje zmniejszenie konieczności podawania leków grupy 5., które nie mają udowodnionej skuteczności i są toksyczne;
  - ⊕ nadzór nad bezpieczeństwem stosowania bedakiliny oraz właściwe postępowanie w przypadku zdarzeń niepożądanych, a także zapobieganie interakcjom lekowym [37].

Posumowanie zagranicznych rekomendacji zamieszczono w poniższej tabeli.

---

**Tabela 6.**  
**Podsumowanie zagranicznych rekomendacji dotyczących stosowania BED w przypadku gruźlicy wielolekoopornej**

Organizacja i rok wydania wytycznych	Sposób postępowania	Poziom rekomendacji / siła dowodu
CDC 2013 [32]	<u>Bedakilina może być stosowana w leczeniu MDR-TB u dorosłych chorych, jeśli zastosowanie innego schematu leczenia nie jest skuteczne.</u>	Niska
	Bedakilina może być stosowana u chorych dzieci, nosicieli wirusa HIV, kobiet w ciąży, chorych z pozapłucną postacią MDR-TB oraz z chorobami współistniejącymi w przypadku gdy nie można zastosować innego skutecznego leczenia. Zastosowanie BED powinno być rozpatrywane indywidualnie ponieważ skuteczność oraz bezpieczeństwo bedakiliny w tych grupach chorych nie została przebadana.	Niewystarczająca
	Bedakilina może być stosowana przez dłuższy czas niż 24 tygodnie tylko jeśli jest to jedyny skuteczny sposób leczenia tylko w indywidualnych przypadkach z uwagi na brak badań dotyczących skuteczności oraz efektywności w dłuższym okresie czasu.	Niewystarczająca
	BED nie powinna być stosowana w monoterapii, ale wyłączenie w skojarzeniu z co najmniej 3 lekami (z 4-lekowego schematu), na które chory wykazuje wrażliwość w testach <i>in vitro</i> . W przypadku braku możliwości przeprowadzenia testów wrażliwości należy zastosować BED z co najmniej 4 lekami (z 5 lekowego schematu). BED powinna być podawana jedynie w ramach DOT razem ze specjalnie opracowaną strategią wsparcia leczenia. Chorzy otrzymujący BED powinni być monitorowani raz w tygodniu ze względu na występowanie nudności, bólu głowy, krwiotłucia, bólu w klatce piersiowej, bólu stawów oraz wysypki.	b/d
WHO 2013 [37]	<u>Bedakilina może być dodawana do podstawowego schematu leków zalecanego przez WHO u dorosłych chorych na MDR-TB.</u>	b/d
	Leczenie powinno być prowadzone w warunkach ścisłego monitorowania.	
	Należy zachować ostrożność w przypadku chorych powyżej 65 r.ż. i chorych z HIV, ponieważ dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa w tej grupie są bardzo ograniczone.	
	Niezalecane jest stosowanie bedakiliny u ciężarnych kobiet i dzieci.	
	Możliwe jest zastosowanie leku u chorych na gruźlicę pozapłucną, ekstrapolując dane dla chorych z gruźlicą płucną.	
	Chory powinien wyrazić świadomą zgodę na leczenie bedakiliną.  Bedakilina może być wskazana jeśli schemat zalecany przez WHO nie może być zastosowany z powodu oporności <i>in vitro</i> , znanych działań niepożądanych, słabej tolerancji lub przeciwwskazań dla któregośkolwiek leku bądź niedostępności leku.	

Źródło: opracowanie własne na podstawie zagranicznych rekomendacji [32, 37]

---

### **3.9.3. Zagraniczne rekomendacje dotyczące finansowania bedakiliny stosowanej w terapii wielolekoopornej gruźlicy płuc**

Podobnie jak w przypadku rekomendacji dotyczących stosowania leków w praktyce klinicznej, poszukiwano rekomendacji dotyczących finansowania bedakiliny oraz delamanidu, a nie szukano ich dla poszczególnych leków, podawanych w wytycznych jako składowe standardowego schematu przeciwgruźliczego.

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych nie odnaleziono dokumentów, opublikowanych przez zagraniczne organizacje, opisujących aktualne rekomendacje dotyczące finansowania bedakiliny bądź delamanidu w terapii chorych na wielolekooporną gruźlicę płuc.

### **3.9.4. Polskie wytyczne kliniczne dotyczące leczenia gruźlicy wielolekoopornej**

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 1 dokument, opublikowany przez polską organizację, opisujący aktualne standardy postępowania w terapii dorosłych chorych na gruźlicę wielolekooporną:

- ⊕ Zalecenia Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc (PTChP) z roku 2013, opracowane przez Grupę Ekspertów dotyczące rozpoznawania, leczenia i zapobiegania gruźlicy u dorosłych i dzieci [30].

Według opracowanych Zaleceń PTChP w leczeniu gruźlicy niezwykle ważne jest stosowanie leków w określonym schemacie i zestawieniu. W celu zapobiegnięcia lekooporności nie zaleca się stosowania pojedynczych leków w monoterapii.

W przypadku gruźlicy wielolekoopornej chorzy powinni być leczeni pirazynamidem i co najmniej 4 lekami drugiego rzutu, w tym zawsze fluorochinolonem oraz etambutolem. Dodatkowo chorzy powinni mieć wykonywane badania bakterioskopowe i posiewy plwociny co miesiąc do momentu zakończenia prątkowania, a następnie co 3 miesiące do zakończenia leczenia [30].

Eksperci zalecają izolację chorych prątkujących oraz w szczególnych przypadkach hospitalizację chorego [30].

Podsumowanie polskich wytycznych klinicznych zamieszczono w poniższej tabeli.

---

**Tabela**
**7.**
**Zalecenia dotyczące postępowania w leczeniu gruźlicy wielolekoopornej u dorosłych chorych na podstawie zaleceń Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc z 2013 r.**

Opis terapii	Siła zaleceń/ jakość dowodów
<b>Zalecenia dotyczące leczenia MDR-TB</b>	
U chorych na gruźlicę lekooporną należy stosować leki codziennie, pod bezpośrednim nadzorem przez cały czas leczenia	AIII
Chorzy na gruźlicę wielolekooporną powinni być leczeni pirazynamidem i co najmniej 4 lekami drugiego rzutu o możliwej skuteczności, w tym zawsze fluorochinolonom i etambutolem	AII
Chorzy na gruźlicę płuc wywołaną przez prątki wielolekooporne powinni mieć wykonywane badanie bakterioskopowe i posiewy płwociny co miesiąc do czasu odprątkowania, a następnie co 3 miesiące do zakończenia leczenia	AIII
<b>Ogólne zalecenia dotyczące leczenia TB</b>	
Leczenie chorych na gruźlicę musi być dwuetapowe: intensywna faza leczenia przeciwprątkowego powinna trwać co najmniej 2 miesiące i leczenie wyjaławiające trwające co najmniej 4 miesiące. Łącznie czas leczenia gruźlicy nie może być krótszy niż 6 miesięcy	AI
Z powodu łatwo narastającej lekooporności prątków gruźlicy, w leczeniu nie wolno stosować monoterapii. Podawanie preparatów łączonych ogranicza to niekorzystne zjawisko	AIII
Leki przeciwprątkowe pierwszego rzutu należy stosować w jednej dawce dobowej. Optymalne jest codzienne podawanie leków przez całą terapię. Leczenie gruźlicy powinno być bezpośrednio nadzorowane, szczególnie w fazie intensywnej	AIII
W trakcie leczenia gruźlicy zalecana jest regularna kontrola kliniczna, radiologiczna i bakteriologiczna efektów leczenia oraz występowania działań niepożądanych	AIII
Chirurgiczne leczenie gruźlicy zaleca się: w bardzo ograniczonej liczbie przypadków nieskutecznego leczenia przeciwprątkowego, gruźlicy wielolekoopornej lub szczególnych postaci gruźlicy pozapłucnej. Należy je wykonać po co najmniej 3 miesiącach skutecznego leczenia przeciwprątkowego. Po zabiegu leczenie należy kontynuować przez wiele miesięcy	CIII
Należy hospitalizować chorych na gruźlicę, którzy: prątkują, są w ciężkim stanie, u których stwierdza się poważne choroby współistniejące, a także z dużym ryzykiem nietolerancji leków lub złej współpracy	AII
Chorzy z rozpoznaną gruźlicą powinni być izolowani do czasu odprątkowania potwierdzonego metodami mikrobiologicznymi	AI

Poziomy siły zaleceń/jakości dowodów – objaśnienia:

Kategoryzacja rekomendacji (wg Rekomendacji postępowania w pozaszpitalnych zakażeniach układu oddechowego opracowanych w ramach Narodowego Programu Ochrony Antybiotyków przez Narodowy Instytut Leków w Warszawie w 2010 roku):

Siła zaleceń:

Kategoria A – mocne dowody, aby zalecić wdrożenie określonego postępowania;

Kategoria B – umiarkowanie silne dowody, aby zalecić wdrożenie określonego postępowania;

Kategoria C – słabe dowody, aby zalecić wdrożenie określonego postępowania.

Jakość dowodów:

Kategoria I – dowody pochodzące z więcej niż 1 badania naukowego przeprowadzonego z randomizacją i kontrolowanym;

Kategoria II – dowody pochodzące z więcej niż 1 właściwie przeprowadzonego badania naukowego, bez randomizacji lub dowody badań kohortowych lub klinicznych kontrolowanych (najlepiej z więcej niż 1 ośrodka) lub dowody z badań przeprowadzonych w sposób niekontrolowany, ale z bardzo wyraźnymi wynikami;

Kategoria III – dowody oparte na opinii ekspertów, doświadczeniu klinicznym, badaniach opisowych;

Źródło: opracowanie własne na podstawie polskich wytycznych [30]

---

### **3.9.5. Polskie rekomendacje dotyczące finansowania bedakiliny stosowanych w terapii gruźlicy wielolekoopornej**

W celu odnalezienia polskich rekomendacji dotyczących finansowania bedakiliny stosowanej w terapii gruźlicy wielolekoopornej u dorosłych chorych przeszukano stronę internetową AOTM.

Nie odnaleziono żadnych dokumentów dotyczących polskich rekomendacji finansowych stosowania bedakiliny w powyższym wskazaniu.

### **3.9.6. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce**



W celu zweryfikowania praktyki klinicznej w Polsce przeprowadzono badanie ankietowe z udziałem eksperta klinicznego<sup>4</sup> w leczeniu gruźlicy płuc. Wyniki badania zostały zaprezentowane w załączniku (Rozdział 12.1). Na podstawie wyników badania ankietowego przeprowadzonego w maju 2014 r., ustalono, iż:

- chorzy na MDR-TB są w Polsce leczeni wyłącznie w warunkach szpitalnych, a leczenie to trwa co najmniej 18 miesięcy;
- w przypadku finansowania bedakiliny ze środków publicznych, będzie mogła być ona w praktyce podawana wszystkim chorym na MDR-TB, zarówno nowozdiagnozowanym, jak i chorym ze wznową;
- obecnie w praktyce klinicznej nie stosuje się bedakiliny ani delamanidu, ale w przypadku ich finansowania ze środków publicznych, będą mogły one być stosowane łącznie, tj. jednocześnie dodawane do schematu podstawowego.

## **4. Interwencja – bedakilina**

Produkt leczniczy Sirturo® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej dnia 5 marca 2014 roku w procedurze dopuszczenia warunkowego. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Janssen-Cilag International NV. Produkt Sirturo® dostępny jest w postaci białych lub

---



---

---

białawych, okrągłych tabletek zawierających fumaran bedakiliny w ilości równoważnej 100 mg bedakiliny [6].

Według klasyfikacji anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej (ATC) bedakilina należy do grupy farmakoterapeutycznej: leki przeciwprątkowe, leki stosowane w leczeniu gruźlicy, inne; kod ATC: J 04 AK 05 [6].

Bedakilina posiada status leku sierocego (patrz rozdział 4.4).

## 4.1. Działanie leku

Bedakilina należy do leków z grupy diarylochinolin. Jej działanie polega na wybiórczym hamowaniu syntezy ATP (adenozyno 5'-trifosforan) prątków, kluczowego enzymu biorącego udział w wytwarzaniu energii *Mycobacterium tuberculosis*. Zahamowanie syntezy ATP skutkuje działaniem bakteriobójczym na replikujące i niereplikujące prątki gruźlicy [6].

## 4.2. Zarejestrowane wskazanie

Produkt Sirturo® jest wskazany u dorosłych, jako element odpowiedniego skojarzonego schematu leczenia wielolekoopornej postaci gruźlicy płuc, gdy nie można zastosować innego skutecznego leczenia z powodu oporności lub nietolerancji [6].

## 4.3. Dawkowanie i sposób przyjmowania

Leczenie produktem Sirturo® powinno być rozpoczynane i kontrolowane przez lekarza doświadczonego w leczeniu zakażeń MDR-TB. Interwencja powinna być stosowana w skojarzeniu z co najmniej 3 lekami, na które wyizolowane od chorego prątki wykazały wrażliwość *in vitro*. Po zakończeniu leczenia należy kontynuować przyjmowanie pozostałych leków ze schematu. W razie braku wyników badań *in vitro*, należy podawać lek w skojarzeniu z co najmniej 4 lekami, na które wyizolowane prątki będą prawdopodobnie wrażliwe [6].

Zaleca się stosowanie produktu Sirturo® w terapii bezpośrednio nadzorowanej, w następującym schemacie:

- ⊕ tygodnie 1-2: 400 mg (4 tabletki po 100 mg) raz/dobę;
  - ⊕ tygodnie 3-24: 200 mg (2 tabletki po 100 mg) 3 razy/tydzień (z co najmniej 48-godzinnym odstępem pomiędzy dawkami).
-



---

Całkowita długość leczenia wynosi 24 tygodnie, jednak u chorych ze znaczą lekoopornością, można rozważyć dłuższe leczenie (tylko w indywidualnych przypadkach i pod dokładnym nadzorem w zakresie bezpieczeństwa) [6].

Produkt leczniczy Sirturo® należy przyjmować z posiłkiem, gdyż podawanie z jedzeniem zwiększa doustną biodostępność około 2 razy. Tabletki należy połykać w całości popijając wodą [6].

#### **4.4. Status leku sierocego (ang. orphan drug)**

Definicja choroby rzadkiej przyjęta w Unii Europejskiej mówi, że jest to choroba występująca nie częściej niż u 5 na 10 000 osób oraz taka, w której nie została dotąd zarejestrowana satysfakcjonująca metoda diagnostyki, profilaktyki lub leczenia tego schorzenia [18]. Na podstawie tego kryterium wielolekooporna gruźlica płuc zalicza się do chorób rzadkich.

Produkty lecznicze uznane za sieroce (stosowane w chorobach rzadkich) wpisane są do odpowiedniego rejestru utworzonego przez Komitet ds. Sierocych Produktów Leczniczych (COMP) przy EMA [18]. W związku z tym, że preparat Sirturo® przeznaczony jest do stosowania u chorych z wielolekooporną gruźlicą płuc, został on wpisany do tego rejestru i uznany za „lek sierocy” [8].

## **5. Technologie opcjonalne i wybór komparatorów do analizy klinicznej**

Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM) [1] zaleca, by ocenianą interwencję porównywać z tzw. istniejącą praktyką. Taki sposób postępowania ma na celu wskazanie technologii medycznej, która może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję.

Zgodnie z treścią *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* [23] oraz z wymogami ustawowymi określonymi w art. 25 pkt 14 lit. c *tiret pierwszy Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. Nr 122, poz. 696) [25] w ramach analizy klinicznej należy wykonać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, kiedy nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

---



---

Stosowane obecnie leczenie MDR-TB zidentyfikowano na podstawie analizy zagranicznych i polskich wytycznych oraz rekomendacji, a także opinii eksperta klinicznego.

Zarówno wytyczne zagraniczne (Standardy UE na podstawie raportu grupy zadaniowej ECDC/ERS z 2012 r. oraz WHO z 2011 r.), jak i polskie (PTChP z roku 2013) zalecają, by w leczeniu MDR-TB stosować schemat złożony z co najmniej 5 leków przeciwgruźliczych, tj. lek podawany pozajelitowo, fluorochinolon nowej generacji, etionamid (lub protionamid), cykloseryna (lub PAS) oraz pirazynamid. W polskiej praktyce klinicznej leczenie takim schematem odbywa się wyłącznie w warunkach szpitalnych. Leki są zatem finansowane w ramach kosztu hospitalizacji. Podstawowy schemat leków przeciwgruźliczych jest zatem technologią refundowaną.

Na podstawie wytycznych TBNET z 2014 r. oraz badania ankietowego z udziałem eksperta klinicznego stwierdzono natomiast, że zarówno bedakilina, jak i delamanid mogą być stosowane dodatkowo, w skojarzeniu z powyższym schematem.

Należy zwrócić uwagę, że oba te leki zostały zarejestrowane we wskazaniu ograniczonym do przypadków, gdy nie można zastosować innego skutecznego leczenia z powodu oporności lub nietolerancji, co prawdopodobnie wynika z warunkowego trybu dopuszczenia do obrotu. Nie można jednoznacznie określić, jakie konkretne schematy leczenia obejmuje to wskazanie. W praktyce klinicznej prawdopodobnie to lekarz decyduje w jakich sytuacjach korzystne jest zastosowanie bedakiliny lub delamanidu. Należy zatem przyjąć, że leki te powinno się stosować ze schematem podstawowym, dostosowywanym do indywidualnego chorego, w zależności od jego oporności lub nietolerancji na poszczególne leki.

W badaniu ankietowym ekspert kliniczny wskazał, że po rozpoczęciu finansowania bedakiliny i delamanidu ze środków publicznych, leki te będą stosowane jednocześnie. Co za tym idzie, nie stanowią dla siebie alternatywy. Poza tym, delamanid obecnie nie jest technologią refundowaną. Zatem uznano, że nie stanowi on komparatora dla bedakiliny.

Podsumowując, obecnie stosowanym leczeniem chorych na MDR-TB jest schemat podstawowy, do którego w przyszłości może być dodawana bedakilina. Stwierdzono zatem, że potencjalnym komparatorem dla bedakiliny w zdefiniowanej populacji docelowej (MDR-TB), stanowiącym aktualną praktykę kliniczną, jest **schemat podstawowy leków przeciwgruźliczych**.

---

## 5.1. Komparator

Schemat leczenia MDR-TB został szczegółowo opisany w rozdziałach powyżej. W zależności od indywidualnej sytuacji chorego, dostępności leków, preferencji lekarza oraz innych czynników może on być skomponowany z różnych leków, jednak zawsze powinny one należeć do grup zalecanych przez światowe i polskie wytyczne.

## 6. Analiza systemu refundacji

### 6.1. Sposób finansowania komparatora

Ponieważ leczenie chorych na MDR-TB odbywa się w Polsce w całości w warunkach szpitalnych, finansowanie leków wchodzących w skład schematu podstawowego również zawiera się w koszcie hospitalizacji.

Na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ 89/2013/DSOZ jeden osobodzień hospitalizacji w ramach produktu 5.52.01.0001459 *Gruźlica wielolekooporna, mykobakteriozy – leczenie długoterminowe* ma wartość 5 punktów [31]. Cenę punktu dla hospitalizacji przyjęto na podstawie Informatora o umowach NFZ [13]. Koszt hospitalizacji przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela**  
**Koszt hospitalizacji w analizowanym wskazaniu**

8.

Kod produktu	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt punktu (PLN)	Koszt tygodniowy (PLN)	Koszt w cyklu (PLN)
5.52.01.0001459	Gruźlica wielolekooporna, mykobakteriozy - leczenie długoterminowe	5	52	1 820	7 280

Źródło: opracowanie własne

### 6.2. Sposób finansowania bedakiliny

Bedakilina nie znajduje się obecnie w *Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2014 r.*, regulowanym *Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [19]. Wnioskowanym sposobem jej finansowania jest utworzenie *Programu lekowego leczenia wielolekoopornej gruźlicy płuc*.

## 7. Punkty końcowe

Według definicji WHO [27], za pacjenta wyleczonego z gruźlicy uznaje się tego, u którego uzyskano ujemny posiew plwociny w ostatnim miesiącu leczenia oraz co najmniej raz wcześniej. W związku z tym, najważniejszymi punktami końcowymi w badaniach klinicznych są czas do uzyskania ujemnego posiewu plwociny przez chorego (im krótszy, tym skuteczność leku większa) oraz częstość uzyskiwania tego wyniku.

Ponadto istotną kwestią jest także ocena profilu bezpieczeństwa interwencji badanej, czyli częstość występowania zdarzeń niepożądanych, w tym także tych o stopniu nasilenia 3. bądź wyższym.

Spodziewanym wynikiem przeglądu systematycznego, który zostanie przeprowadzony w ramach niniejszej analizy będzie zatem odnalezienie badań, w których ocenianymi punktami końcowymi będą te powyżej opisane oraz ewentualnie inne, dodatkowe parametry.

## 8. Przegląd systematyczny

### 8.1. Źródła danych

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

- ⊕ Medline (przez Pubmed),
- ⊕ Embase (przez Ovid),
- ⊕ The Cochrane Library.

Dodatkowo w celu odnalezienia innych raportów oceny technologii medycznej oraz przeglądów systematycznych (opracowania wtórne) przeszukiwano bazę *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia).

Ponadto, szukano doniesień naukowych w rejestrze badań klinicznych *National Institutes of Health (NIH – Narodowy Instytut Zdrowia w Stanach Zjednoczonych)*.

W celu wykonania pełnej oceny skuteczności i bezpieczeństwa bedakiliny przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa

---

produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Leków), FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków) oraz *Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych* (URPLWMIPIB).

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

## 8.2. Selekcja odnalezionych badań

Odnalezione publikacje w głównych bazach medycznych Medline, Embase i The Cochrane Library oraz bazach dodatkowych zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków (MK, DL). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka (KD) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 8.3.2 i 8.4.2.

## 8.3. I etap przeglądu –opracowania wtórne

### 8.3.1. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania, zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (wielolekooporna gruźlica płuc) oraz interwencji badanej (bedakilina). Nie stosowano ograniczeń względem metodyki badań w bazach Medline i Embase, jednak w przypadku bazy The Cochrane Library w I etapie przeglądu uwzględniono tylko wyniki z kategorii Cochrane Reviews oraz Other Reviews. W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings* (MeSH) i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

W bazie CRD wyszukiwanie prowadzono z użyciem nazwy substancji czynnej oraz nazwy handlowej interwencji badanej, w celu zapewnienia jego czułości.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie opracowań wtórnych tj. przeglądów systematycznych z lub bez metaanaliz dla ocenianej interwencji w analizowanej populacji chorych.

---

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 0. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania bazy dodatkowej przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 12.5.

### 8.3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej zostały włączane opracowania wtórne (przeglądy systematyczne<sup>5</sup> z lub bez metaanalizy) spełniające kryterium populacji i interwencji (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*), które zostało ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

#### Kryteria włączenia badań:

- ⊕ **populacja:** dorośli chorzy na wielolekooporną gruźlicę płuc (ang. *multidrug-resistant tuberculosis* – MDR-TB)<sup>6</sup>;
- ⊕ **interwencja:** bedakilina, dawkowanie:
  - ⊙ tygodnie 1-2: 400 mg (4 tabletki po 100 mg) raz na dobę;
  - ⊙ tygodnie 3-24: 200 mg (2 tabletki po 100 mg) trzy razy w tygodniu (z co najmniej 48-godzinnym odstępem pomiędzy dawkami);
  - ⊙ w skojarzeniu, co najmniej z 3 produktami leczniczymi, na które wyizolowany od chorego patogen wykazał wrażliwość *in vitro*;
- ⊕ **metodyka:** opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy) publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim.

#### Kryteria wykluczenia badań:

- ⊕ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. gruźlica nielekooporna;

<sup>5</sup> przeglądy spełniające kryteria Cook [2]. Konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 kryteriów: sprecyzowane pytanie badawcze, przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania, predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia dla badań klinicznych, krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy, poprawna ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań

<sup>6</sup> Włączano opracowania, w których chorzy przyjmowali schemat podstawowy zmodyfikowany w zależności od oporności lub nietolerancji poszczególnych leków oraz opracowania, dla których nie można jednoznacznie stwierdzić, jaki odsetek chorych przyjmował schemat zmodyfikowany i których leków dotyczyły te modyfikacje

- 
- ⊕ **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;
  - ⊕ **metodyka:** badania pierwotne, opracowania pogładowe, przeglądy niesystematyczne.

### 8.3.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 357 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano bazę *Centre for Reviews and Dissemination*, lecz w wyniku zastosowanej strategii nie odnaleziono żadnych publikacji.

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono 2 przeglądy systematyczne spełniające kryterium populacji i interwencji podane w rozdziale 8.3.2 (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*): *Chahine 2014* [38] i *Fox 2013* [44]. Pełna ocena krytyczna tych opracowań została przedstawiona w rozdziale 12.6. Pomimo, że w niniejszej analizie klinicznej analizowano wyniki z przeglądów systematycznych spełniających kryteria populacji i interwencji, zdecydowano o przeprowadzeniu kolejnego etapu przeszukiwania badań pierwotnych, gdyż przeszukiwanie baz w odnalezionych przeglądach było prowadzone do maja 2013 i kwietnia 2013. Do chwili obecnej mogły się zatem pojawić nowe doniesienia naukowe dla bedakiliny.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (Rysunek 1). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 12.8.

---

Rysunek 1.  
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – I etap



Źródło: opracowanie własne na podstawie wzoru diagramu PRISMA [21]

## 8.4. II etap przeglądu – badania pierwotne

### 8.4.1. Strategia wyszukiwania

W II etapie wyszukiwania zastosowano w bazach głównych tę samą strategię wyszukiwania jak w etapie I (dokonano analizy tych samych abstraktów, przy czym zastosowano odrębne kryteria włączenia i wykluczenia, które zostały przedstawione w rozdziale 8.4.2). Szczegółowy



---

jej opis przedstawiono w rozdziale 8.3.1. Nie stosowano ograniczeń względem metodyki badań w bazach Medline i Embase, jednak w przypadku bazy The Cochrane Library w II etapie przeglądu uwzględniono tylko wyniki z kategorii CENTRAL (badanie kliniczne).

Na stronach EMA, FDA oraz URPLW MiPB zastosowano także czułą strategię, wykorzystując jedynie nazwę substancji czynnej i nazwę handlową interwencji badanej.

W rejestrze badań klinicznych szukano badań zakończonych i nieopublikowanych, niezakończonych oraz planowanych dla bedakiliny w leczeniu gruźlicy wielolekoopornej, dlatego zastosowano zapytanie odnoszące się tylko do tego leku.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań pierwotnych porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej technologii z komparatorem, którym jest podstawowy schemat leków przeciwgruźliczych lub, w przypadku ich braku, badań pierwotnych umożliwiających pośrednie porównanie ocenianej interwencji z komparatorem.

Strategia wyszukiwania została utworzona w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne jak i badania obserwacyjne, na podstawie których zostanie oceniona skuteczność praktyczna i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 0. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 12.5.

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

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

---



---

### Kryteria włączenia badań:

- ⊕ **populacja:** dorośli chorzy na wielolekooporną gruźlicę płuc (MDR-TB)<sup>7</sup>;
- ⊕ **interwencja:** bedakilina, dawkowanie:
  - ⊙ tygodnie 1-2: 400 mg (4 tabletki po 100 mg) raz na dobę;
  - ⊙ tygodnie 3-24: 200 mg (2 tabletki po 100 mg) trzy razy w tygodniu (z co najmniej 48-godzinnym odstępem pomiędzy dawkami);
  - ⊙ w skojarzeniu, co najmniej z 3 produktami leczniczymi, na które wyizolowany od chorego patogen wykazał wrażliwość *in vitro*;
- ⊕ **komparator:**
  - ⊙ podstawowy schemat leków przeciwgruźliczych, o składzie i dawkowaniu dobieranym indywidualnie dla chorego;
  - ⊙ w przypadku braku badań bezpośrednio porównujących interwencję i komparator włączane będą badania z dowolnym komparatorem, na podstawie których będzie można wykonać porównanie pośrednie;
  - ⊙ brak w przypadku badań jednoramiennych;
- ⊕ **punkty końcowe:** podczas selekcji badań na podstawie abstraktów i pełnych tekstów nie stosowano żadnych ograniczeń do punktów końcowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa;
- ⊕ **metodyka:** badania pierwotne: badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa), badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa), badania jednoramienne (ocena skuteczności klinicznej lub praktycznej i bezpieczeństwa analizowanej interwencji<sup>8</sup>), publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim.

---

<sup>7</sup> Włączano badania, w których chorzy przyjmowali schemat podstawowy zmodyfikowany w zależności od oporności lub nietolerancji poszczególnych leków oraz badania, dla których nie można jednoznacznie stwierdzić, jaki odsetek chorych przyjmował schemat zmodyfikowany i których leków dotyczyły te modyfikacje

<sup>8</sup> Nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

---

### Kryteria wykluczenia badań:

- ⊕ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. gruźlica nielekooporna;
- ⊕ **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;
- ⊕ **komparator:**
  - ⊗ niezgodny z założonymi, inny niż wyżej wymieniony;
  - ⊗ dowolny w przypadku badań do porównań pośrednich;
  - ⊗ brak w przypadku badań jednoramiennych;
- ⊕ **punkty końcowe:** nie dotyczy<sup>9</sup>;
- ⊕ **metodyka:** opracowania wtórne, opisy przypadków, opracowania poglądowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski.

Ponadto, w bazach dodatkowych szukano doniesień spełniających jedynie kryteria włączenia i wykluczenia z zakresu populacji i interwencji. Nie stosowano kryterium metodyki, pozwalając w ten sposób na włączenie wszystkich możliwych doniesień dotyczących bezpieczeństwa bedakiliny, także w postaci komunikatów, raportów i charakterystyk produktu leczniczego.

### 8.4.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 363 publikacje w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano:

- ⊕ stronę internetową FDA, w której odnaleziono 25 publikacje;
- ⊕ stronę internetową EMA, w której odnaleziono 343 publikacji;

---

<sup>9</sup> Punkty końcowe nie stanowiły kryterium wykluczenia badań na poziomie abstraktów, ani pełnych tekstów, jeśli w badaniach oceniano zarówno istotne dla oceny skuteczności i bezpieczeństwa punkty końcowe jak również mniej istotne punkty końcowe (np. farmakokinetyka i farmakokinetyka) w analizie uwzględniano jedynie te istotne dla oceny skuteczności i bezpieczeństwa

---

- ⊕ stronę internetową URPLW MiPB, w której nie odnaleziono żadnej publikacji.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 9 publikacji: 3 publikacje pełnotekstowe badań klinicznych, 2 rekordy rejestru NIH (na podstawie odniesień bibliograficznych), zawierające wyniki, 1 raport EMA, 1 charakterystykę produktu leczniczego, 1 dokument FDA oraz okresowy raport dotyczący oceny stosunku korzyści do ryzyka.

Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa bedakiliny włączono następujące badania eksperymentalne:

- ⊕ badanie C208, część 1. (publikacje *Diacon 2009* [41] i *Diacon 2012* [40] oraz *dane NIH* [46]) i część 2. (publikacja *Diacon 2014* [39] i *dane NIH* [46]) – są to 2 odrębne badania kliniczne, oba porównujące bedakilinę z placebo<sup>10</sup>, przy czym interwencje te podawane były w skojarzeniu z podstawowym schematem leczenia MDR-TB.

Ponadto, jako źródło uzupełniające włączono raport Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. *Committee on Medicinal Products for Human Use - CHMP*) Europejskiej Agencji Leków (EMA) [42] oceniający skuteczność i bezpieczeństwo bedakiliny (znajdują się w nim nieopisane w żadnym innym źródle dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania bedakiliny).

Do dodatkowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa włączono także:

- ⊕ badanie retrospektywne, obserwacyjne, jednoramienne *Guglielmetti 2014* [45], służące do oceny praktycznej bedakiliny;
- ⊕ badanie eksperymentalne, jednoramienne C209 (*dane NIH*) [47] w celu poszerzenia informacji dotyczących bedakiliny zawartych w analizie głównej.

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa zawierać będzie ponadto informacje z *Charakterystyki Produktu Leczniczego Sirturo®* [6] oraz dokumentu FDA [43], zawierającego informacje odnośnie m.in. bezpieczeństwa produktu Sirturo®. Od Zamawiającego otrzymano natomiast dokument PBRR (ang. *Periodic Benefit-Risk Evaluation Report* – okresowy raport dotyczący

---

<sup>10</sup> części 1. i 2. badania C208 stanowią odrębne badania kliniczne, jednak stosowano w nich te same kryteria włączenia i wykluczenia chorych, taka sama metodykę oraz punkty końcowe, dlatego też są opisywane łącznie

---

---

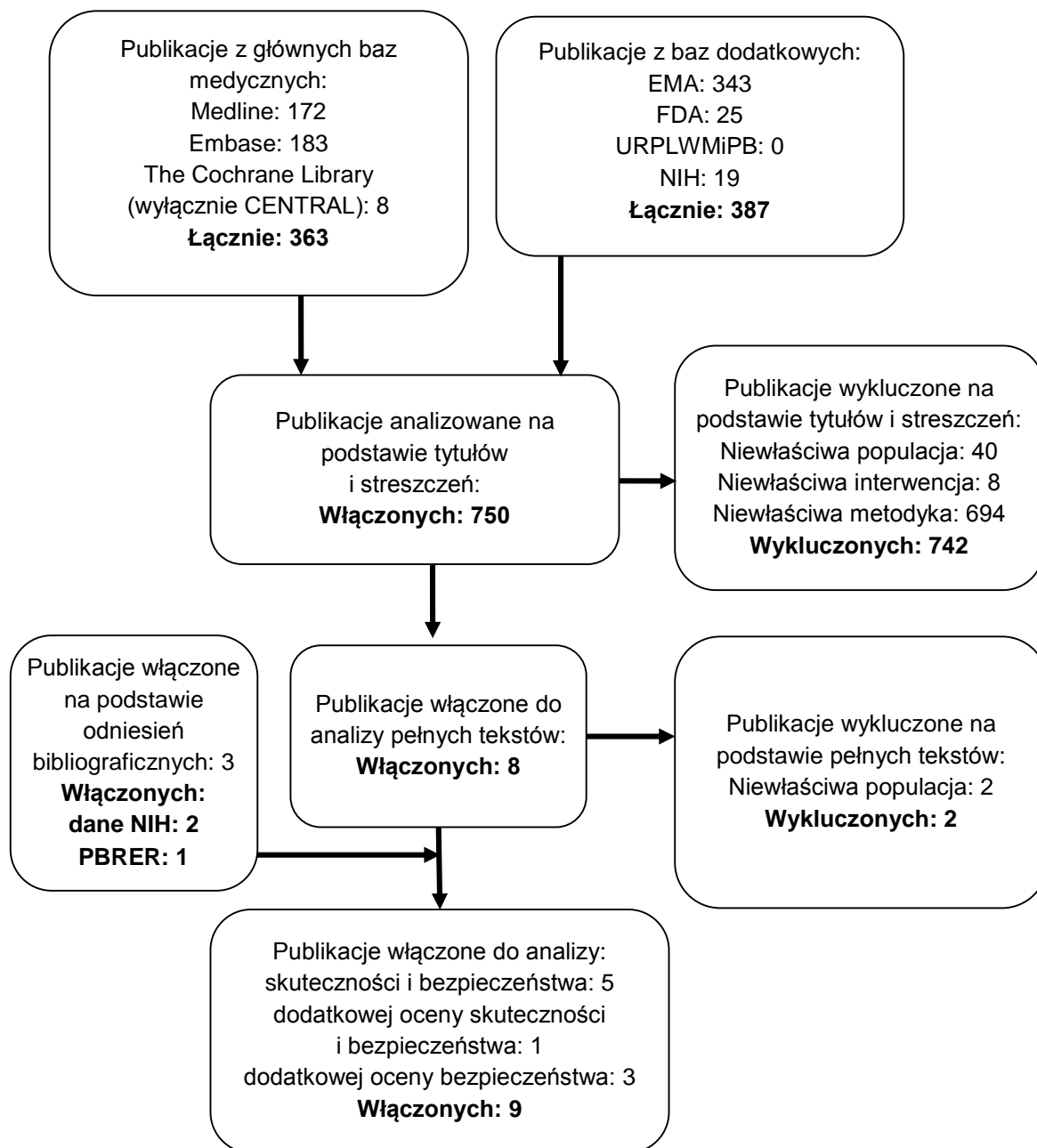
oceny stosunku korzyści do ryzyka) dla produktu leczniczego Sirturo® [48], z którego dane także uwzględniono w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa.

Ponadto w trakcie przeszukiwania rejestru badań klinicznych NIH, odnaleziono 3 badania spełniające kryterium populacji i interwencji, w tym jedno badanie planowane, jedno zakończone przed rozpoczęciem rekrutacji chorych oraz jedno, którego celem było zapewnienie dostępu do leczenia dla chorych (aktualnie wstrzymane). Szczegóły dotyczące tych badań przedstawiono w załączniku 12.2

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (Rysunek 1). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 12.8.

---

Rysunek 2.  
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – II etap



Źródło: opracowanie własne na podstawie wzoru diagramu PRISMA [21]

## 8.5. Ocena jakości badań

Przeglądy systematyczne oceniono pod kątem spełniania kryteriów Cook [7]. W załączniku 12.9 (Tabela 45) przedstawiono opis kryteriów.

Badania eksperymentalne z grupą kontrolną oceniono w skali Jadad [15]. Badanie jednoramienne w skali NOS (ang. *The Newcastle-Ottawa*) [26], i NICE (ang. *The National Institute for Health and Clinical Excellence*) [22]. W załączniku 12.9 przedstawiono wzory skali (Tabela 46, , Tabela 48).

Dodatkowo, wpływ jakości badań na wyniki poszczególnych punktów końcowych oceniono w skali GRADE [11] (wzór skali w tabeli (Tabela 49) w załączniku 12.9).

## 8.6. Analiza statystyczna

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania bedakiliny względem placebo porównano wykorzystując programy RevMan 5.2 oraz Microsoft Excel 2010. Dla wyników o charakterze dychotomicznym (np. wystąpienie bądź brak ciężkiego zdarzenia niepożądanego) obliczano parametr względny iloraz szans (**OR**, ang. *odds ratio*) i parametr bezwzględny **RD** (ang. *risk difference* – różnica ryzyka) wraz z 95% przedziałami ufności. W przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej obliczano iloraz szans metodą *Peto* (*Peto OR*, ang. *Peto odds ratio*). W analizie przedstawiono również wyniki dla hazardu względnego (**HR**, ang. *hazard ratio*)<sup>11</sup> w przypadku, gdy zostały one podane w badaniach.

Parametr **NNT** (ang. *number needed-to-treat* – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego) obliczano, gdy parametr RD był istotny statystycznie. W przypadku wyników niekorzystnych dla ocenianej interwencji zamiast NNT interpretowano wyniki z wykorzystaniem parametru **NNH** (ang. *number needed-to-harm* – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego). Zgodnie z konserwatywnym

<sup>11</sup> Interpretacyjnie parametr HR jest zbliżony do parametru ryzyka względnego. Hazard względny stosuje się przede wszystkim do danych uciętych, tj. takich, dla których nie posiada się wszystkich obserwacji (np. wyznaczenie ryzyka wystąpienia progresji choroby podczas, gdy w momencie zakończenia badania progresja choroby nie wystąpiła u wszystkich chorych).

podejściem do analizy wartości NNT wraz z przedziałami ufności zostały zaokrąglone w górę, do całkowitej liczby chorych, natomiast wartości NNH w dół.

Do oceny istotności statystycznej różnic częstości występowania zdarzeń wykorzystano wskaźniki RD. Brak znamienych statystycznie różnic stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla wskaźnika RD zawierał wartość 0 (zero).

Poniżej przedstawiono podsumowanie opisanych wskaźników i ich interpretację.

**Tabela 9. Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje**

Parametr	Kiedy liczony	Interpretacja
OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Szansa wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent szansy w grupie kontrolnej
HR	Nie obliczany, podany w badaniu	Interpretacja zbliżona do RR, parametr określa część ryzyka podstawowego pozostałą po interwencji
<i>Peto</i> OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym, w przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej	Interpretuje się jako liczbę chorych w grupie badanej, u których wystąpił efekt, przypadających na jednego chorego z grupy kontrolnej, u którego wystąpił efekt
RD	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Informuje o różnicy prawdopodobieństw wystąpienia zdarzenia w grupach badanej i kontrolnej
NNT	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NNH	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego

Źródło: opracowanie własne

## 8.7. Charakterystyka włączonych opracowań wtórnych – przeglądów systematycznych

Odnaleziono 2 przeglądy systematyczne spełniające kryteria włączenia do analizy: populacji i interwencji podane w rozdziale 8.3.2 (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*): *Chahine 2014* [38] oraz *Fox 2013* [44].

Oba odnalezione przeglądy spełniają 4 na 5 możliwych kryteriów systematyczności Cook oraz zostały zakwalifikowane do kategorii IB wg klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii. Celem przeglądu *Chahine 2014* była analiza właściwości oraz wykorzystania bedakiliny jako nowej opcji terapeutycznej w leczeniu dorosłych chorych z MDR-TB, natomiast celem przeglądu *Fox 2013* była analiza dostępnych dowodów klinicznych dotyczących stosowania bedakiliny w leczeniu MDR-TB. Do przeglądu *Chahine 2014* włączono publikacje oraz materiały konferencyjne odnalezione w bazach: PubMed oraz International Pharmaceutical Abstracts (styczeń 2004 – maj 2013). Do przeglądu *Fox 2013* włączono pełne teksty publikacji odnalezione w bazie PubMed (do 1 kwietnia 2013 roku) oraz dokumenty odnalezione w bazie FDA.

W obu przeglądach przedstawiono 2 badania dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania bedakiliny w skojarzeniu z podstawowym schematem leczenia MDR-TB (*C208* część 1. i część 2. oraz *C209*). Na podstawie badania *C208* wykonano analizę porównawczą interwencji ze schematem podstawowym (w celu zaślepienia podawano placebo), natomiast dodatkowy opis działania bedakiliny oparto na podstawie badania *C209*.

W przedstawionych przeglądach autorzy wnioskuje o przewadze bedakiliny stosowanej w schemacie podstawowym stosowanym w MDR-TB w porównaniu do terapii jedynie za pomocą schematu podstawowego zarówno biorąc pod uwagę czas do konwersji posiewu plwociny jak i odsetka chorych, którzy uzyskali tę konwersję. Autorzy zwracają również uwagę na większą śmiertelność oraz na zwiększone ryzyko toksycznego wpływu na wątrobę, a także na częstsze występowania zdarzeń niepożądanych tj. nudności, ból głowy, krwioplucia, ból stawów czy bólu w klatce piersiowej u chorych w grupie przyjmującej bedakilinę w porównaniu do grupy kontrolnej.

Pomimo, że w analizowanych przeglądach włączono te same badania, które odnaleziono w II etapie przeglądu systematycznego w niniejszej analizie, nie uwzględniono w nich wszystkich



dostępnych danych, a niektóre dane zaprezentowano łącznie dla części 1. i 2. badania C208. Uznano zatem, że bardziej korzystne jest przeprowadzenie analizy skuteczności i bezpieczeństwa na podstawie badań pierwotnych, z uwzględnieniem wszystkich dostępnych wyników.

Szczegółową charakterystykę włączonych przeglądów systematycznych przedstawiono w załączniku 12.6.

## 8.8. Włączone badania pierwotne

### 8.8.1. Charakterystyka włączonych badań pierwotnych

Do analizy włączono 1 badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie (C208<sup>12</sup>), w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo BED jako terapii skojarzonej z podstawowym schematem leków przeciwgruźliczych względem stosowania tego schematu bez dodania BED (w celu zaślepienia dodawano PLC). Badanie składało się z 2 części, z których część 1. (publikacje *Diacon 2009*, *Diacon 2012* oraz dane z raportu EMA) określono jako część badawczą oraz część 2. (publikacja *Diacon 2014*, dane NIH oraz dane z raportu EMA) jako mającą na celu udowodnienie (potwierdzenie) skuteczności leku. Obie części badania składały się z fazy podwójnie zaślepionej oraz fazy obserwacji. Podejście do testowanej hipotezy badawczej miało na celu wykazanie przewagi interwencji badanej nad kontrolną (*superiority*). Badanie zostało zakwalifikowane do kategorii IIA wg klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii. Wiarygodność publikacji oceniono za pomocą skali Jadad na 4 spośród 5 możliwych do uzyskania punktów.

Do analizy włączono również 1 nieopublikowane badanie eksperymentalne, jednoramienne, prospektywne (C209<sup>13</sup>), w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo BED (dane NIH oraz dane z raportu EMA). Jakość danych w publikacji oceniono za pomocą skali NICE na 6 spośród 8 możliwych do uzyskania punktów oraz za pomocą kwestionariusza NOS, w którym jakość badania oceniono na 3 gwiazdki pod względem doboru próby oraz na dwie gwiazdki pod względem punktów końcowych. Kryterium porównywalności nie dotyczyło ocenianego badania. Zaklasyfikowanie badania do kategorii według klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii było niemożliwe.

---

<sup>12</sup> NCT00449644

<sup>13</sup> NCT00910871

---

---

Ponadto do analizy włączono również 1 retrospektywne, jednoramienne badanie *Guglielmetti 2014*, które posłużyło do praktycznej oceny skuteczności i bezpieczeństwa bedakiliny. Jakość danych oceniono w skali NICE na 5 spośród 8 możliwych do uzyskania punktów oraz za pomocą kwestionariusza NOS, w którym jakość badania oceniono na 3 gwiazdki pod względem doboru próby oraz na trzy gwiazdki pod względem punktów końcowych. Badanie zostało zakwalifikowane do kategorii IVC wg klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii.

We wszystkich odnalezionych badaniach badanym lekiem była BED podawana doustnie w dawce 400 mg/dobę przez pierwsze 2 tyg., następnie w dawce 200 mg/dobę 3 razy/tydzień, między 3. a 8. tygodniem (badanie *C208*, część 1.) lub między 3. a 24. tygodniem (badanie *C208*, część 2., badanie *Guglielmetti 2014* oraz badanie *C209*). Jako interwencję kontrolną w badaniu *C208* zastosowano PLC w formie tabletek, w badaniach *Guglielmetti 2014* oraz *C209* nie było natomiast grupy kontrolnej. Wszyscy chorzy otrzymywali badany lek (lub PLC w przypadku badania *C208*) w skojarzeniu z wielolekową terapią przeciwgruźliczą dobraną przed rozpoczęciem badania, będącą standardową terapią w kraju chorego w zależności od indywidualnej wrażliwości na leki przeciwgruźlicze (przy czym w badaniu *C208* był to jeden zalecany schemat z niewielkimi odstępstwami, natomiast w badaniach *Guglielmetti 2014* oraz *C209* były to schematy zindywidualizowane). Leczenie podstawowe stosowane było również po zakończeniu fazy podwójnie zaślepionej badania randomizowanego przez kolejne 72-96 tyg. (lub krócej, jeśli schemat podstawowy był podawany przez co najmniej 48 tyg. od uzyskania pierwszego ujemnego posiewu płwociny).

W obu badaniach uczestniczyli dorośli chorzy z gruźlicą płuc, zdiagnozowaną na podstawie uzyskania dodatniego wyniku w rozmazie z płwociny na obecność prątków kwasoodpornych. Chorzy musieli wykazywać oporność na leczenie INF oraz RIF potwierdzającą wielolekooporną postać gruźlicy. Dodatkowo do badania *C209* włączani byli chorzy z postacią XDR-TB. W badaniach nie mogli uczestniczyć chorzy z komplikacjami i z ciężkimi objawami gruźlicy pozapłucnej oraz z potwierdzoną opornością na 3 lub więcej z pięciu klas leków przeciwgruźliczych stosowanych w leczeniu MDR-TB, co oznacza, że chorzy mogli być niewrażliwi na maksymalnie 2 z 5 klas leków, a zatem mogli przyjmować zmodyfikowany schemat leczenia. Do badania *Guglielmetti 2014* włączono wszystkich chorych leczonych na MDR-TB w ośrodku sanatoryjnym w Paryżu (szpital Bligny), natomiast nie podano szczegółowych kryteriów diagnostycznych jak i kryteriów wykluczających chorych.

W badaniu *C208* wszyscy chorzy byli w trakcie pierwszej linii leczenia, w badaniu *C209* 85% chorych było w trakcie drugiej linii leczenia z powodu gruźlicy (*dane z raportu EMA*), natomiast

---

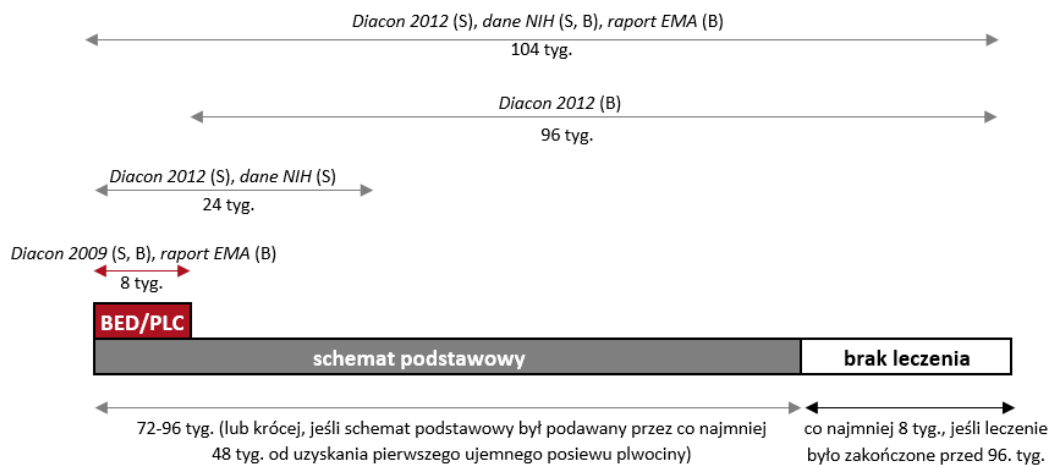
w badaniu *Guglielmetti 2014* w trakcie drugiej lub trzeciej linii leczenia było 68,6% chorych. W badaniach *C208* oraz *C209* przed rozpoczęciem udziału w badaniu stosowano 7-dniową przerwę w stosowaniu leków.

Liczebność populacji w części 1. badania *C208* wynosiła 47 chorych, natomiast w części 2. badania uczestniczyło 160 chorych. W badaniu *C209* leczenie rozpoczęło 233 chorych, zaś w badaniu *Guglielmetti 2014* uczestniczyło 35 chorych.

Całkowity okres obserwacji w części 1. oraz części 2. badania *C208* wynosił kolejno 104 i 120 tygodni, w trakcie którego czas trwania fazy zaślepionej (czas przyjmowania BED) wynosił odpowiednio 8 i 24 tygodnie. W badaniach *C209* oraz *Guglielmetti 2014* czas trwania leczenia wynosił 24 tygodnie. Długość okresu obserwacji dla badania *C209* to 120 tygodni. Natomiast w badaniu obserwacyjnym *Guglielmetti 2014* podano jedynie, że badanie obejmowało chorych leczonych od stycznia 2011 roku do lipca 2013 roku, a dane zbierano do lutego 2014 roku.

Schematy przebiegu badań oraz okresy obserwacji raportowane w poszczególnych źródłach danych dla badań *C208* oraz *C209* przedstawiono na rysunkach poniżej (za raportem EMA).

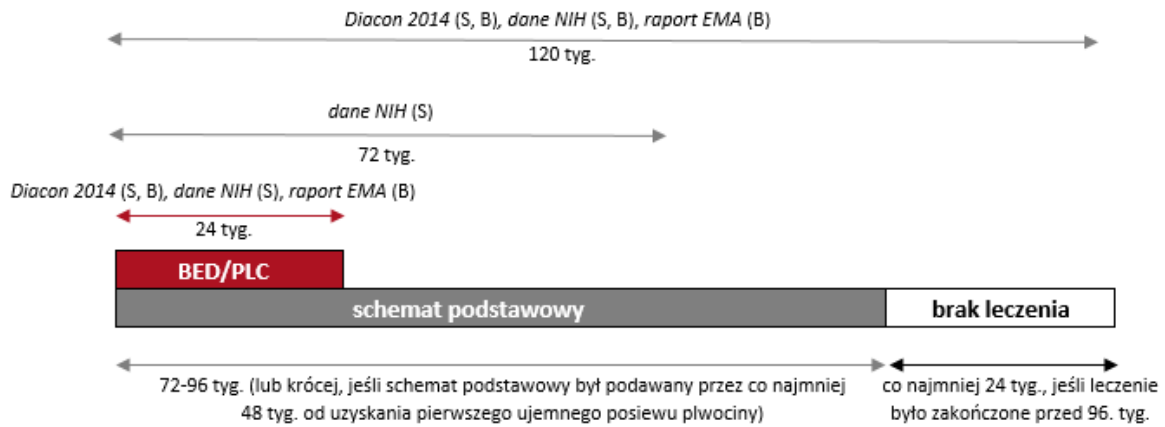
**Rysunek 3. Schemat przebiegu części 1. badania C208 oraz okresy obserwacji raportowane w poszczególnych źródłach danych**



S- skuteczność, B- bezpieczeństwo

Źródło: opracowanie własne

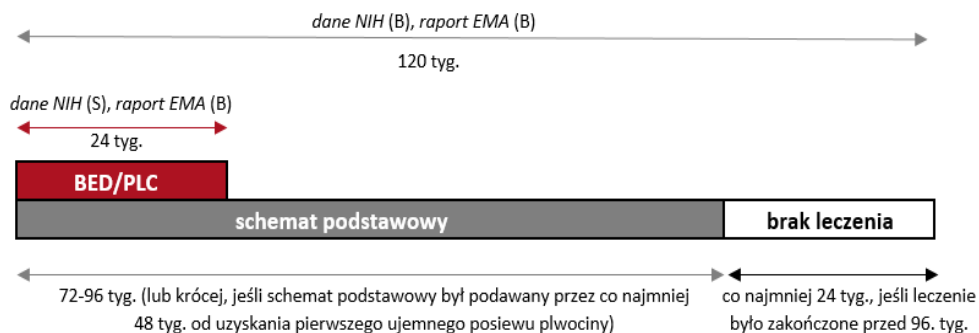
**Rysunek 4.**  
**Schemat przebiegu części 2. badania C208 oraz okresy obserwacji raportowane w poszczególnych źródłach danych**



S- skuteczność, B- bezpieczeństwo

Źródło: opracowanie własne

**Rysunek 5.**  
**Schemat przebiegu badania C209 oraz okresy obserwacji raportowane w poszczególnych źródłach danych**



S- skuteczność, B- bezpieczeństwo

Wstępną charakterystykę badań włączonych przedstawiono w poniższej tabeli natomiast szczegółową charakterystykę każdego z badań zamieszczono w Załączniku (rozdział 12.7).

**Tabela**  
**Charakterystyka badań włączonych do analizy**

10.

Badanie	C208		C209	Guglielmetti 2014
	część 1.	część 2.		
Typ badania	RCT, podwójnie zaślepienie, wieloosrodkowe; IIA; <i>superiority</i>		eksperymentalne, prospektywne, jednoramienne, otwarte, wieloosrodkowe, międzynarodowe	Obserwacyjne, retrospektywne, jednoosrodkowe
Ocena wiarygodności	skala Jadad: 4/5		<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ skala NOS:               <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ dobór próby: ***</li> <li>⊗ porównywalność: n/d</li> <li>⊗ punkt końcowy: **</li> </ul> </li> <li>⊗ skala NICE: 6/8</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ skala NOS:               <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ dobór próby: ***</li> <li>⊗ porównywalność: n/d</li> <li>⊗ punkt końcowy: ***</li> </ul> </li> <li>⊗ skala NICE: 5/8</li> </ul>
Okres obserwacji	okres obserwacji: 104 tyg. (czas trwania leczenia w fazie zaślepienia: 8 tyg.)	okres obserwacji: 120 tyg. (czas trwania leczenia w fazie zaślepienia: 24 tyg.)	okres obserwacji: 120 tyg. (czas trwania leczenia: 24 tyg.)	okres obserwacji: badanie obejmowało chorych leczonych od stycznia 2011 roku do lipca 2013 roku, a dane zbierano do lutego 2014 roku (czas trwania leczenia: 24 tyg.)
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ 18-65 r.ż;</li> <li>⊗ noworozpoznana MDR-TB określona za pomocą dodatniego wyniku w rozmazie z płwociny na obecność prątków kwasoodpornych</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ 18-65 r.ż;</li> <li>⊗ noworozpoznana lub leczona wcześniej MDR-TB lub XDR-TB określona za pomocą dodatniego wyniku w rozmazie z płwociny na obecność prątków kwasoodpornych</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ rozpoznana MDR-TB</li> </ul>
Liczebność populacji	grupa badana: N= 23 grupa kontrolna: N=24	grupa badana: N= 79 grupa kontrolna: N=81	grupa badana: N= 233	grupa badana: N= 35
Interwencja (BED)	BED w dawce 400 mg/dobę (pierwsze 2 tyg.), następnie: BED w dawce 200 mg 3 razy/tydzień (6 tyg. w części 1./22 tyg. w części 2.)		BED w dawce 400 mg/dobę (pierwsze 2 tyg.), następnie BED w dawce 200 mg 3razy/tydzień	BED w dawce 400 mg/dobę (pierwsze 2 tyg.), następnie BED w dawce 200 mg 3razy/tydzień
Komparator (PLC)	PLC w postaci 4 tabletek raz/dobę (pierwsze 2 tyg.), następnie: PLC w postaci 2 tabletek 3 razy/tydzień (6 tyg. w części 1./22 tyg. w części 2.)		n/d	n/d

Źródło: opracowanie własne

### 8.8.2. Punkty końcowe

W analizie brano pod uwagę wszystkie punkty końcowe oceniane w badaniach włączonych do analizy, które mają znaczenie w leczeniu gruźlicy płuc. W sytuacji, kiedy punkt końcowy nie

stanowił przedmiotu analizy (farmakokinetyka, oporność na leki przeciwgruźlicze z podstawowego schematu), nie był on przedstawiany w poniższych zestawieniach, ani uwzględniany w analizie. Nieuwzględnione w analizie punkty końcowe, zostały wymienione w Załączniku 12.7.

W ramach oceny skuteczności i bezpieczeństwa na podstawie badania randomizowanego (C208) oraz dwóch badań jednoramiennych: retrospektywnego badania *Guglielmetii 2014* (ocena skuteczności i bezpieczeństwa praktycznej) oraz badania eksperymentalnego (C209) analizie poddano następujące punkty końcowe:

- ⊕ czas do konwersji posiewu płwociny:
  - ⊗ część 1. badania C208: po 8 tyg. i po 24 tyg.;
  - ⊗ część 2. badania C208: po 24 tyg. i po 72 tyg.;
  - ⊗ badanie *Guglielmetii 2014* po 24 tyg.;
  - ⊗ badanie C209: po 24 tyg.
- ⊕ odsetek chorych, u których wystąpiła konwersja posiewu płwociny:
  - ⊗ część 1. badania C208: po 8 tyg., po 24 tyg. i po 104 tyg.;
  - ⊗ część 2. badania C208: po 24 tyg., 72 tyg. i po 120 tyg.;
  - ⊗ badanie *Guglielmetii 2014* po 12 i po 24 tyg.;
  - ⊗ badanie C209: po 24 tyg.
- ⊕ wyleczenie po 120 tyg. (część 2. badania C208);
- ⊕ czas do konwersji rozmazu płwociny po 24 tyg. (badanie *Guglielmetii 2014*);
- ⊕ uzyskanie konwersji rozmazu płwociny:
  - ⊗ część 1. badania C208: po 4 i po 8 tyg.;
  - ⊗ badanie *Guglielmetii 2014* po 12 i 24 tyg.
- ⊕ częstość występowania zgonów:
  - ⊗ część 1. badania C208: po 96 tyg. i po 104 tyg.;
  - ⊗ część 2. badania C208: po 120 tyg.;
  - ⊗ badanie *Guglielmetii 2014* przez cały czas trwania badania;
  - ⊗ badanie C209: brak danych dotyczących okresu obserwacji.

- ⊕ częstość występowania działań niepożądanych:
  - ⊗ badanie *Guglielmetii 2014* przez cały czas trwania badania;
- ⊕ częstość występowania zdarzeń niepożądanych:
  - ⊗ część 1. badania C208: po 8 tyg.;
  - ⊗ część 2. badania C208: po 24 tyg. i po 120 tyg.;
  - ⊗ badanie *Guglielmetii 2014* przez cały czas trwania badania;
  - ⊗ badanie C209: po 24 tyg.;
- ⊕ częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych:
  - ⊗ część 1. badania C208: po 8 tyg. i po 104 tyg.;
  - ⊗ część 2. badania C208: po 24 tyg. i po 120 tyg.;
  - ⊗ badanie C209: po 24 tyg. i po 120 tyg.;
- ⊕ częstość występowania innych niż ciężkich zdarzeń niepożądanych:
  - ⊗ część 1. badania C208: po 8 tyg., 96 tyg. (od zakończenia fazy zaślepionej) i po 104 tyg.;
  - ⊗ część 2. badania C208: po 120 tyg.;
  - ⊗ badanie C209: po 120 tyg.

Konwersja posiewu plwociny w przypadku badań C208 oraz C209 została zdefiniowana jako uzyskanie ujemnego wyniku na obecność szczepów prątków gruźlicy. Zarówno konwersję posiewu jak i rozmazu plwociny w tych badaniach określano za pomocą systemu hodowli komórek MGIT (ang. *Mycobacteria Growth Indicator Tube* – próbówka wskaźnikowa do oznaczenia tempa wzrostu prątków).

W badaniu *Guglielmetii 2014* nie podano informacji na temat metody użytej do oznaczania prątków gruźlicy.

W poniższych tabelach przedstawiono definicje, interpretacje i określenie istotności klinicznej analizowanych punktów końcowych w poszczególnych badaniach (Tabela 11).



**Tabela**

11.

**Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy na podstawie badań C208 oraz C209**

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
<b>Skuteczność - głównie oceniany punkt końcowy</b>				
Czas do konwersji posiewu płwociny	C208	Czas od momentu rozpoczęcia leczenia do zmiany wyniku na obecność szczepów prątków gruźlicy z dodatniego na ujemny. Określany jako dwa kolejno uzyskane wyniki ujemne w okresie trwającym co najmniej 25 dni, bez uzyskania wyniku dodatniego w tym czasie.	Im krótszy czas uzyskania ujemnego wyniku, tym skuteczniejsze leczenie.	Jest to biomarker bakteriobójczej aktywności leku, który w wysokim stopniu świadczy o skuteczności leczenia [20].
	C209	Pomiary obecności szczepów prątków gruźlicy w płwocinie wykonano za pomocą systemu hodowli komórek w próbówce wskaźnikowej MGIT 960.		
	Guglielmetti 2014	Czas od momentu rozpoczęcia leczenia do zmiany wyniku na obecność szczepów prątków gruźlicy z dodatniego na ujemny w badaniu hodowli komórkowej. Określany jako dwa kolejno uzyskane wyniki ujemne w okresie trwającym co najmniej 14 dni.		
<b>Skuteczność - dodatkowo oceniane punkty końcowe</b>				
Uzyskanie konwersji posiewu płwociny	C208	Liczba chorych u których odnotowano zmianę z wyniku dodatniego na wynik ujemny na obecność szczepów prątków gruźlicy. Określany jako dwa kolejno uzyskane wyniki ujemne w okresie trwającym co najmniej 25 dni, bez uzyskania wyniku dodatniego w tym czasie.	Im większy odsetek chorych z uzyskaniem ujemnego wyniku, tym skuteczniejsze leczenie.	Jest to biomarker bakteriobójczej aktywności leku, który w wysokim stopniu świadczy o skuteczności leczenia [20].
	C209	Pomiary obecności szczepów prątków gruźlicy w płwocinie wykonano za pomocą systemu hodowli komórek w próbówce wskaźnikowej MGIT 960.		
	Guglielmetti 2014	Liczba chorych u których odnotowano zmianę z wyniku dodatniego na wynik ujemny na obecność szczepów prątków gruźlicy w badaniu hodowli komórkowej. Określany jako dwa kolejno uzyskane wyniki ujemne w okresie trwającym co najmniej 14 dni.		



Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Wyleczenie	C208	Zgodnie z definicją WHO [27] – za pacjenta wyleczonego z gruźlicy uznaje się tego, u którego uzyskano ujemny posiew płwociny w ostatnim miesiącu leczenia oraz co najmniej raz wcześniej.	Im większy odsetek chorych wyleczonych, tym skuteczniejsze leczenie.	Wyleczenie jest punktem końcowym pochodnym do uzyskania konwersji posiewu płwociny i także świadczy o skuteczności leczenia.
Czas do konwersji rozmazu płwociny	<i>Guglielmetti 2014</i>	Czas od momentu rozpoczęcia leczenia do zmiany wyniku na obecność szczepów prątków gruźlicy w rozmazie z dodatniego na ujemny. Określany jako dwa kolejno uzyskane wyniki ujemne w okresie trwającym co najmniej 14 dni.	Im krótszy czas uzyskania ujemnego wyniku, tym skuteczniejsze leczenie.	Jest to biomarker bakteriobójczej aktywności leku, który w wysokim stopniu świadczy o skuteczności leczenia [20].
Uzyskanie konwersji rozmazu płwociny	<i>Guglielmetti 2014</i>	Liczba chorych u których odnotowano zmianę z wyniku dodatniego na wynik ujemny na obecność szczepów prątków gruźlicy w rozmazie. Określany jako dwa kolejno uzyskane wyniki ujemne w okresie trwającym co najmniej 14 dni.	Im większy odsetek chorych z uzyskaniem konwersji rozmazu płwociny, tym skuteczniejsze leczenie.	Jest to biomarker bakteriobójczej aktywności leku, który w wysokim stopniu świadczy o skuteczności leczenia [20].
	C208	Liczba chorych u których odnotowano ujemny wynik w rozmazie na prątki kwasooporne. Próbki płwociny zbierane i łączone przez noc (16 godzin) pobierano od chorych w dwóch ośrodkach: przed rozpoczęciem badania i w tygodniach 1. 2. 4. 6. i 8. w celu ilościowego oznaczenia miana hodowli prątków (SSCC – ang. <i>serial sputum colony-counting</i> ). Analizę wykonywano za pomocą czterech płytek agarowych wzbogaconych w 7H11 z 5% zawartością albuminy surowicy bydlęcej.		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
<p>Profil bezpieczeństwa</p>		<p>Według Cochrane Handbook [12] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na postawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane.</p> <p><b>Nasilenie zdarzeń niepożądanych (ang. <i>seriousness</i>):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ ciężkie (prowadzące do zgonu, zagrażające życiu, prowadzące do hospitalizacji chorego lub wydłużenia hospitalizacji, prowadzące do trwałej lub znaczącej niepełnosprawności, wady wrodzone);</li> <li>⊕ inne niż ciężkie (raportowane w przypadku wystąpienia u co najmniej 5% chorych ogółem biorących udział w badaniu).</li> </ul> <p><b>Związek z badanym lekiem:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ Niezwiązane – zdarzenie niepożądane w oczywisty sposób niezwiązane z lekiem</li> <li>⊕ Związek mało prawdopodobny – zdarzenie niepożądane jest w wątpliwy sposób związane z lekiem</li> <li>⊕ Możliwie związane – zdarzenie niepożądane może być związane z lekiem</li> <li>⊕ Prawdopodobnie związane – zdarzenie niepożądane jest prawdopodobnie związane z lekiem</li> <li>⊕ Definitywnie związane – działanie niepożądane jest w oczywisty sposób związane z lekiem.</li> </ul> <p><b>Stopnie nasilenia zdarzeń niepożądanych (ang. <i>severity</i>)</b> wg kryteriów CTCAE (ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>); nasilenie działań/zdarzeń niepożądanych oceniane jest w 5 następujących stopniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ 1 - łagodny (brak objawów lub łagodne objawy, kliniczna lub diagnostyczna obserwacja, obserwowane jedynie przez lekarza lub diagnostę, leczenie nie jest wskazane);</li> <li>⊕ 2 - umiarkowany (ograniczające codzienną aktywność (adekwatnie do wieku), wymagające minimalnego, miejscowego lub nieinwazyjnego leczenia);</li> <li>⊕ 3 - ciężki (klinicznie istotne, ale nie bezpośrednio zagrażające życiu; wskazana jest hospitalizacja lub przedłużenie hospitalizacji; upośledzające, ograniczające samodzielność i angażowanie się w codzienne czynności);</li> <li>⊕ 4 - zagrażający życiu (wskazana jest natychmiastowa opieka medyczna);</li> <li>⊕ 5 - śmiertelny.</li> </ul> <p>Bezpieczeństwo było analizowane od otrzymania przez chorego pierwszej dawki badanego leku u wszystkich chorych przez cały czas trwania badania.</p>		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	C208	<p>Zdarzenia niepożądane zostały skalsyfikowane na podstawie tabel toksyczności opracowanych przez Wydział Mikrobiologii i Chorób Zakaźnych (ang. <i>Division of Microbiology and Infectious Diseases</i>), Narodowego Instytutu Alergologii i Chorób Zakaźnych w Stanach Zjednoczonych (ang. <i>National Institute of Allergy and Infectious Diseases</i>).</p> <p>TEAE (ang. <i>treatment-emergent adverse event</i>) – zdarzenia niepożądane, które pojawiły się w trakcie lub do 30 dni od zakończenia leczenia lub które występowały przed leczeniem, ale w jego trakcie lub do 30 dni od jego zakończenia się nasiliły. Raportowane dla całego okresu trwania badania.</p> <p>W publikacji <i>Diacon 2009</i> raportowano zdarzenia, które wystąpiły u co najmniej 2 chorych w którejkolwiek z grup, podczas fazy zaślepionej badania.</p> <p>W publikacji <i>Diacon 2012</i> dane dla 96 tyg.: od momentu zakończenia fazy zaślepionej badania (8 tyg.) do końca okresu obserwacji (104 tyg.)</p> <p>W publikacji <i>Diacon 2014</i> podano zdarzenia ciężkie, o 3. lub 4. stopniu nasilenia, związane z leczeniem, prowadzące do przerwania udziału w badaniu oraz inne, które wystąpiły u co najmniej 20% chorych.</p> <p><i>Dane NIH:</i> od momentu rozpoczęcia badania do zakończenia fazy zaślepienia badania. W przypadku innych niż ciężkie zdarzeń niepożądanych raportowano te z nich, które wystąpiły u co najmniej 5% chorych.</p>	<p>Wzrost liczby zdarzeń niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku.</p>	<p>Prawdopodobnie istotne klinicznie są ciężkie zdarzenia/działania niepożądane.</p>
	Guglielmetti 2014	<p>Profil bezpieczeństwa, analizowano na podstawie wykonywanych szeregowych badań morfologicznych oraz oznaczania poziomu enzymów wątrobowych we krwi (AlAT, AspAT). Badanie elektrokardiograficzne wykonywano w czasie przyjmowania BED (2, 4, 8, 12 oraz 24 tygodnie). Pomiar odstępu QT szacowano za pomocą wzoru Bazetta. Wydłużenie odstępu QT definiowano jako wzrost odstępu o co najmniej 60 msec.</p> <p>Zdarzenia niepożądane określano jako związane ze stosowaniem bedakiliny (działania niepożądane) na podstawie subiektywnej oceny badacza.</p>		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	C209	<p>TEAE (ang. <i>treatment-emergent adverse event</i>) – zdarzenia niepożądane, które pojawiły się w trakcie lub do 30 dni od zakończenia leczenia lub które występowały przed leczeniem, ale w jego trakcie lub do 30 dni od jego zakończenia się nasiliły. Raportowane dla całego okresu trwania badania.</p> <p>W przypadku innych niż ciężkie zdarzeń niepożądanych raportowano te z nich, które wystąpiły u co najmniej 5% chorych.</p>		

Źródło: opracowanie własne

### 8.8.3. Ocena homogeniczności

W analizie nie wykonano metaanalizy wyników części 1. i 2. badania C208 z uwagi na rozbieżności czasu trwania leczenia interwencją badaną (odpowiednio 8 tyg. i 24 tyg.)

## 8.9. Ocena skuteczności bedakiliny w skojarzeniu ze schematem podstawowym w porównaniu ze schematem podstawowym

Skuteczność bedakiliny w skojarzeniu z podstawowym schematem leków przeciwgruźliczych względem tego schematu (w celu zaślepienia podawano placebo) (została oceniona na podstawie wyników z badania randomizowanego C208 (część 1. i część 2.). Analizowano następujące punkty końcowe:

- ⊕ czas do konwersji posiewu płwociny (uzyskania ujemnego wyniku na obecność szczepów prątków gruźlicy), określany za pomocą systemu hodowli komórek MGIT (ang. *Mycobacteria Growth Indicator Tube* – próbówka wskaźnikowa do oznaczenia tempa wzrostu prątków):
  - ⊙ część 1. badania C208: okres obserwacji 8 tyg. i 24 tyg.;
  - ⊙ część 2. badania C208: okres obserwacji 24 tyg. i 72 tyg.;
- ⊕ odsetek chorych, u których nastąpiła konwersja posiewu płwociny:
  - ⊙ część 1. badania C208: po 8 tyg., po 24 tyg. i po 104 tyg.;
  - ⊙ część 2. badania C208: po 24 tyg., 72 tyg. i po 120 tyg.;
- ⊕ odsetek chorych wyleczonych po 120 tyg. (część 2. badania C208);
- ⊕ odsetek chorych, u których nastąpiła konwersja rozmazu płwociny po 4 i po 8 tyg. (część 1. badania C208).

W analizie nie wykonano metaanalizy wyników części 1. i 2. badania C208 z uwagi na rozbieżności czasu trwania leczenia przy zastosowaniu interwencji badanej.

W ramach analizy skuteczności oceniano jeden punkt końcowy, dla którego przedstawiono parametr HR (czas do konwersji posiewu płwociny). Ponieważ jest to punkt końcowy, dla którego im niższy wynik (krótszy czas) tym lepszy efekt terapeutyczny, o przewadze bedakiliny

---

świadczy wartość HR powyżej 1, a na podstawie przedziału ufności niezawierającego 1 można wnioskować o istotności statystycznej różnicy między grupami.

Przykładowo, jeśli wartość parametru HR dla czasu do konwersji posiewu plwociny w czasie 8 tyg. wyniosła 11,8 (95% CI: 2,3; 61,3), oznacza to, że prawdopodobieństwo wystąpienia konwersji posiewu plwociny w czasie 8 tygodni jest 11,8 razy większe w grupie bedakiliny niż w grupie kontrolnej.

Dla dychotomicznych punktów końcowych obliczano parametr OR i RD, a gdy parametr RD był istotny statystycznie również NNT lub NNH. Każdy z parametrów przedstawiano z 95% przedziałem ufności.

W przypadku pozytywnych punktów końcowych (konwersja posiewu plwociny), gdy wartość parametru OR jest wyższa niż 1 i jednocześnie przedział ufności nie zawiera 1, wynik wskazuje na istotną statystycznie różnicę na korzyść interwencji badanej.

Przykładowo, dla punktu końcowego uzyskanie konwersji posiewu plwociny po 8 tyg. parametr OR wyniósł 9,55 (95% CI: 1,77; 51,44). Oznacza to, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie chorych leczonych bedakiliną jest 9,55 razy większa niż w grupie kontrolnej. Na podstawie przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie.

Z kolei wartość parametru RD wynosiła 0,39 (95% CI: 0,15; 0,63) co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 39% większe w grupie leczonej bedakiliną niż w grupie kontrolnej. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności, różnica ta jest istotna statystycznie.

Wartość parametru NNT dla tego punktu końcowego wynosiła 3 (95% CI: 2; 7), co oznacza, że należy poddać 3 chorych leczeniu bedakiliną zamiast zastosować leczenie niezawierające bedakiliny, aby wystąpił jeden dodatkowy przypadek konwersji posiewu plwociny w ciągu 8 tygodni. Niska wartość parametru NNT świadczy o dużej sile interwencji.

Szczegółowy opis sposobu interpretacji parametrów HR, OR, RD, NNT zamieszczono w rozdziale 8.6.

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach. Dla uproszczenia w tabelach i opisach do oznaczeń grupy badanej i kontrolnej używano skrótów BED (bedakilina) i PLC (placebo), jednak zawsze należy mieć na uwadze, że interwencje te były podawane w skojarzeniu ze schematem podstawowym.

### **8.9.1. Czas do konwersji posiewu plwociny**

---

---

W analizie punktów końcowych związanych z konwersją posiewu płwociny wyniki podano ogółem dla populacji mITT (ang. *modified intent-to treat population* – zmodyfikowana populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem – chorzy, którzy zostali zrandomizowani, otrzymali co najmniej jedną dawkę BED/PLC, nie mieli postaci XDR-TB lub niewielolekoopornej gruźlicy w momencie rozpoczęcia badania oraz u których możliwe było przeprowadzenie pomiarów) oraz w zależności od tego, jak zakwalifikowano chorych, którzy przerwali leczenie:

- ⊕ wg wyniku jaki uzyskali podczas ostatniej wizyty kontrolnej (część 1. i część 2. badania C208);
- ⊕ jako niezyskujących ujemnego wyniku posiewu (część 2. badania C208).

Wyniki porównania czasu do konwersji posiewu płwociny wskazują na istotną statystycznie przewagę BED w porównaniu z PLC u chorych z badania C208 (części 1. i 2.) zarówno bezpośrednio po zakończeniu podawania BED lub PLC (odpowiednio 8 i 24 tyg.), jak i w dłuższym okresie obserwacji (24 i 72 tyg.). Oznacza to, że BED w skojarzeniu ze standardową terapią przeciwgruźliczą znacznie skraca czas do konwersji posiewu płwociny w porównaniu do stosowania jedynie standardowej terapii przeciwgruźliczej.

Szczegółowe zestawienie wyników znajduje się w tabeli poniżej.

---

**Tabela 12.**  
**Czas do konwersji posiewu płwociny na podstawie badania C208, części 1., (publikacje *Diacon 2009* oraz *Diacon 2012*) i części 2. (publikacja *Diacon 2014* i dane *NIH*)**

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	BED		PLC		HR (95% CI)	p-wartość	IS
		Mediana (95% CI) [dni]	N	Mediana (95% CI) [dni]	N			
<b>Czas do konwersji posiewu płwociny – chorzy, którzy przegrali leczenie zakwalifikowani jako niezyskujący ujemnego wyniku posiewu</b>								
<i>C208, część 1. (Diacon 2009)</i>	8 tyg.	51 (30; nie osiągnięto)	21	Nie osiągnięto	23	11,8 (2,3; 61,3)*	0,003	TAK
<i>C208, część 1. (Diacon 2012)</i>	24 tyg.	78 (b/d)	21	129 (b/d)	23	2,253 (1,08; 4,71)	0,031	TAK
<i>C208, część 2. (Diacon 2014)</i>	24 tyg.	83 (56; 97)**	66	125 (98; 168)**	66	2,44 (1,57; 3,80)#	<0,001	TAK
<i>C208, część 2. (dane NIH)</i>	72 tyg.	86 (70; 99)	66	168 (112; 345)	66	1,65 (1,05; 2,59)	0,0290	TAK
<b>Czas do konwersji posiewu płwociny – chorzy, którzy przegrali leczenie zakwalifikowani wg wyniku jaki uzyskali podczas ostatniej wizyty kontrolnej</b>								
<i>C208, część 1. (Diacon 2012)</i>	24 tyg.	70*** (49; 100)**	21	126 (98; 134)**	23	3,135 (1,51; 6,53)	0,002	TAK
<i>C208, część 2. (Diacon 2014)</i>	24 tyg.	b/d	66	b/d	66	1,98 (b/d)	0,002	TAK

\*w danych NIH oraz raporcie EMA podano HR=11,77 (95%CI: 2,26; 61,23)

\*\*95% CI pochodzą z danych NIH (nie podano ich w publikacjach *Diacon 2012* i *Diacon 2014*)

\*\*\*w publikacji *Diacon 2012* podano, że mediana w grupie BED wynosiła 68 dni

#dla populacji ITT HR wyniósł 2,55, p-wartość<0,001, wynik istotny statystycznie

Źródło: opracowanie własne

Powyższe dane zostały uzyskane w modelu proporcjonalnego ryzyka Cox'a, dostosowanego pod względem ośrodka badawczego oraz występowania jam w pęcherzykach płucnych na podstawie badania RTG klatki piersiowej (jamy o wielkości  $\geq 2$  cm obustronnie,  $\geq 2$  cm jednostronnie lub  $< 2$  cm). W publikacji *Diacon 2014* do części 2. badania *C208* podano, że w przypadku tego modelu z dostosowaniem pod względem wrażliwości na pirazynamid, zakażenia HIV oraz stężenia albumin, różnica pomiędzy grupą badana i kontrolna także jest statystycznie istotna.

### 8.9.2. Uzyskanie konwersji posiewu płwociny

Wyniki porównania odsetka chorych, u których wystąpiła konwersja posiewu płwociny wskazują na istotną statystycznie przewagę BED w porównaniu z PLC u chorych na MDR-TB po 8 tygodniach leczenia u chorych z 1. części badania *C208* oraz po 24 tygodniach i po 120 tygodniach u chorych z 2. części tego badania.

Wyniki zaprezentowano w tabeli poniżej.



**Tabela 13.**  
**Częstość uzyskania konwersji posiewu płwociny na podstawie badania C208, części 1. (publikacja Diacon 2009 oraz Diacon 2012) i części 2. (publikacja Diacon 2014 i dane NIH)**

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	BED		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
<b>Uzyskanie konwersji posiewu płwociny – chorzy, którzy przzerwali leczenie zakwalifikowani jako nieuzyskujący ujemnego wyniku posiewu</b>									
C208, część 1. (Diacon 2009)	8 tyg.	10 (47,6)	21	2 (8,7)	23	9,55 (1,77; 51,44)	0,39 (0,15; 0,63)	3 (2; 7)	TAK
C208, część 1. (Diacon 2012)	24 tyg.	17 (81,0)	21	15 (65,2)	23	2,27 (0,57; 9,07)	0,16 (-0,10; 0,41)	n/d	NIE
	104 tyg.	11 (52,4)	21	11 (47,8)*	23	1,20 (0,37; 3,92)	0,05 (-0,25; 0,34)	n/d	NIE
C208, część 2. (Diacon 2014)	24 tyg.	52 (78,8)	66	38 (57,6)	66	2,74 (1,27; 5,89)	0,21 (0,06; 0,37)	5 (3; 17)	TAK
C208, część 2. (dane NIH)	72 tyg.	47 (71,2)	66	37 (56,1)	66	1,94 (0,94; 3,99)	0,15 (-0,01; 0,31)	n/d	NIE
C208, część 2. (Diacon 2014)	120 tyg.	41 (62,1)	66	29 (43,9)	66	2,09 (1,04; 4,19)	0,18 (0,01; 0,35)	6 (3; 100)	TAK
<b>Uzyskanie konwersji posiewu płwociny – chorzy, którzy przzerwali leczenie zakwalifikowani wg wyniku jaki uzyskali podczas ostatniej wizyty kontrolnej</b>									
C208, część 1. (Diacon 2012)	24 tyg.	19 (90,5)	21	16 (69,6)	23	4,16 (0,75; 22,90)	0,21 (-0,02; 0,44)	n/d	NIE
	104 tyg.	17 (81,0)	21	13 (56,5)	23	3,27 (0,83; 12,81)	0,24 (-0,02; 0,51)	n/d	NIE

\*dane NIH podają wartość 43,5%, jednakże za bardziej wiarygodny uznany został wynik zawarty w publikacji Diacon 2012;

Źródło: opracowanie własne

W publikacji Diacon 2014 do części 2. badania C208 podano także odsetki chorych, którzy uzyskali konwersję posiewu płwociny dla podgrup: chorych ze szczepem opornym jedynie na izoniazyd i ryfampicynę, z typem gruźlicy pre-XDR, ze szczepem bakterii wrażliwym oraz opornym na pirazynamid. We wszystkich podgrupach odsetek ten był wyższy w grupie bedakiliny, jednak statystycznie istotna różnica wystąpiła w pierwszej i ostatniej z wymienionych podgrup.

Wyniki zaprezentowano poniżej.

**Tabela 14.**  
**Częstość uzyskania konwersji posiewu płwociny w poszczególnych podgrupach chorych na podstawie badania C208, części 2. (publikacja Diacon 2014)**

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	BED		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
Uzyskanie konwersji posiewu płwociny – chorzy, którzy przerwali leczenie zakwalifikowani jako nieuzyskujący ujemnego wyniku posiewu									
Chorzy ze szczepem bakterii opornym jedynie na izoniazyd i ryfampicynę									
C208, część 2. (Diacon 2014)	120 tyg.	27 (69,2)	39	20 (43,5)	46	2,92 (1,19; 7,16)	0,26 (0,05; 0,46)	4 (3; 20)	TAK
Uzyskanie konwersji posiewu płwociny – chorzy, którzy przerwali leczenie zakwalifikowani jako nieuzyskujący ujemnego wyniku posiewu									
Chorzy z typem gruźlicy pre-XDR									
C208, część 2. (Diacon 2014)	120 tyg.	9 (60,0)	15	5 (41,7)	12	2,10 (0,45; 9,84)	0,18 (-0,19; 0,56)	n/d	NIE
Uzyskanie konwersji posiewu płwociny – chorzy, którzy przerwali leczenie zakwalifikowani jako nieuzyskujący ujemnego wyniku posiewu									
Chorzy ze szczepem bakterii wrażliwym na pirazynamid									
C208, część 2. (Diacon 2014)	120 tyg.	13 (72,2)	18	14 (53,8)	26	2,23 (0,61; 8,08)	0,18 [-0,10; 0,47)	n/d	NIE
Uzyskanie konwersji posiewu płwociny – chorzy, którzy przerwali leczenie zakwalifikowani jako nieuzyskujący ujemnego wyniku posiewu									
Chorzy ze szczepem bakterii opornym na pirazynamid									
C208, część 2. (Diacon 2014)	120 tyg.	23 (60,5)	38	11 (33,3)	33	3,07 (1,16; 8,11)	0,27 (0,05; 0,50)	4 (2; 20)	TAK

Źródło: opracowanie własne

### 8.9.3. Wyleczenie

W części 2. badania C208, po 120 tygodniach, odsetek chorych wyleczonych (zgodnie z definicją WHO) wynosił w grupie BED 57,6% i w grupie PLC 31,8%. Różnica jest statystycznie istotna na korzyść bedakiliny.

Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

**Tabela 15.**  
**Częstość wyleczenia na podstawie badania C208, części 2. (publikacja Diacon 2014)**

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	BED		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
Wyleczenie									
C208, część 2. (Diacon 2014)	120 tyg.	38 (57,6)	66	21 (31,8)	66	2,91 (1,43; 5,93)	0,26 (0,09; 0,42)	4 (3; 12)	TAK

Źródło: opracowanie własne

### 8.9.4. Uzyskanie konwersji rozmazu płwociny

Analizę uzyskania konwersji rozmazu płwociny przeprowadzono na podstawie wyników z badania C208, części 1. (publikacja *Diacon 2009*) przez pierwsze 8 tygodni trwania badania (pomiar przed rozpoczęciem badania oraz po 1, 2, 4, 6 i po 8. tygodniach).

W trakcie 8-tygodniowego czasu trwania leczenia mediana logarytmu dziesiątego jednostek tworzących kolonie (CFU, ang. *colony forming unit*) uległa szybszej redukcji w grupie badanej w porównaniu do grupy kontrolnej. Redukcja  $\log_{10}$  CFU (w stosunku do wartości początkowych) w grupie BED przewyższała redukcję w grupie PLC we wszystkich punktach pomiarów (w publikacji nie podano wartości liczbowych). W obu grupach konwersję rozmazu uzyskało ponad 50% chorych już po 4 tygodniach, niezależnie od uzyskania u części chorych dodatniego wyniku przy pomiarach analizujących płwocinę w próbkach wskaźnikowych MGIT. Odsetek chorych osiągających ujemny wynik był jednak wyższy w grupie BED zarówno po 4, jak i po 8 tygodniach (brak możliwości oceny istotności statystycznej różnicy).

Przykładowe uzyskane wyniki znajdują się w poniższej tabeli.

**Tabela 16.**  
**Uzyskanie konwersji rozmazu płwociny na podstawie badania C208, części 1. (publikacja *Diacon 2009*)**

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	BED		PLC	
		%	N*	%	N*
C208, część 1. ( <i>Diacon 2009</i> )	Konwersja rozmazu płwociny po 4 tyg.				
	4 tyg.	77	b/d	57	b/d
	Konwersja rozmazu płwociny po 8 tyg.				
	8 tyg.	84	b/d	68	b/d

\*Łącznie 22 chorych z obu grup; w publikacji *Diacon 2009* zamieszczono wykres obrazujący uzyskiwanie ujemnego wyniku przez chorych, jednak nie koresponduje on z danymi podanymi w tekście publikacji, przedstawionymi w powyższej tabeli

Źródło: opracowanie własne

---

## 8.10. Podsumowanie oceny skuteczności

Skuteczność bedakiliny w skojarzeniu ze schematem podstawowym względem tego schematu oceniono na podstawie badania randomizowanego C208 (część 1. i część 2.). Ocenie poddano wszystkie punkty końcowe mające znaczenie w leczeniu gruźlicy płuc.

Jakość i wagę danych opublikowanych w badaniach włączonych do analizy skuteczności stosowania bedakiliny względem placebo oceniono według zaleceń GRADE [11]. W metodyce badania C208, w części 1. oraz w części 2. nie odnotowano żadnych poważnych ograniczeń. Badanie jest randomizowane i podwójnie zaślepienie. Utrata chorych jest udokumentowana oraz raportowane były wszystkie potrzebne w analizie punkty końcowe, nie zaobserwowano także błędów związanych z kwalifikacją chorych do badania.

Jakość wyników części 1. badania C208 odnoszących się do konwersji posiewu płwociny i wyleczenia została jednak oceniona jako średnia ze względu na przeprowadzoną przez badaczy analizę mITT. Niską ocenę uzyskał punkt końcowy: uzyskanie konwersji rozmazu płwociny, ponieważ sposób prezentacji wyniku w publikacji uniemożliwił wykonanie analizy statystycznej (brak spójnych danych dotyczących liczebności grup). Ponadto ocenę jakości wyników części 2. badania C208 obniżano dodatkowo do niskiej w przypadkach, gdy nie są one opublikowane (dane z rejestru badań klinicznych NIH).

Waga wszystkich punktów końcowych (czas do konwersji posiewu płwociny, uzyskanie konwersji posiewu płwociny, wyleczenie oraz uzyskanie konwersji rozmazu płwociny) została określona jako wysoka ponieważ są one istotnym wyznacznikiem skuteczności terapii.

Należy mieć na uwadze, że najbardziej istotne są wyniki dla okresu leczenia bedakiliną/placebo w skojarzeniu ze standardowym schematem leków (8 tyg. dla części 1. i 24 tygodnie dla części 2. badania C208). Wyniki dla dłuższych okresów obserwacji dotyczą także przyjmowania przez chorych jedynie schematu podstawowego, i nie jest wiadome, w jakim stopniu odzwierciedlają one skuteczność bedakiliny/placebo.

Podsumowując, BED w skojarzeniu ze standardową terapią przeciwgruźliczą istotnie skraca czas do konwersji posiewu płwociny w porównaniu z PLC podawanym z terapią standardową. Ponadto wykazano, iż BED istotnie zwiększył odsetek chorych, u których wystąpiła konwersja posiewu płwociny po 8 tygodniach leczenia u chorych z 1. części badania oraz po 24 i po 120 tygodniach u chorych z 2. części badania. Także odsetek wyleczeń po 120 tygodniach był znacząco wyższy w grupie BED. Natomiast w przypadku uzyskania konwersji rozmazu płwociny odsetek chorych był wyższy w grupie chorych stosujących BED w porównaniu z PLC,

---

---

jednakże z powodu braku wystarczających danych nie możliwe było wykazanie istotności statystycznej.

Oceniane w badaniu C208 punkty końcowe nie obrazują bezpośrednio skuteczności terapii poprzez zmianę jakości życia chorego oraz jego samopoczucia, jednak są kluczowymi parametrami w ocenie właściwości bakteriobójczych leku. Należy bowiem podkreślić, że według definicji WHO [27], za pacjenta wyleczonego uznaje się tego, u którego uzyskano ujemny posiew płwociny w ostatnim miesiącu leczenia oraz co najmniej raz wcześniej.

Podsumowanie analizy skuteczności BED przedstawiono w poniższej tabeli.

---

**Tabela**

17.

**Podsumowanie skuteczności dla porównania bedakiliny w skojarzeniu ze schematem podstawowym względem schematu podstawowego na podstawie badania C208 (część 1. i część 2.)**

Populacja, okres obserwacji	Badanie (czas trwania terapii BED)	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla bedakiliny (przewaga bedakiliny)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		HR/OR (95% CI)	RD (95% CI) NNT (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
<b>Czas do konwersji posiewu płwociny</b>							
Populacja mITT – chorzy, którzy przerwali leczenie zakwalifikowani jako nieuzyskujący ujemnego wyniku posiewu, 8 tyg.	C208, część 1. (8 tyg.)	HR=11,8 (2,3; 61,3)	n/d	n/d	n/d	Średnia	Wysoka
Populacja mITT – chorzy, którzy przerwali leczenie zakwalifikowani jako nieuzyskujący ujemnego wyniku posiewu, 24 tyg.	C208, część 1. (8 tyg.)	HR=2,253 (1,08; 4,71)	n/d	n/d	n/d	Średnia	Wysoka
	C208, część 2. (24 tyg.)	HR=2,44 (1,57; 3,80)	n/d	n/d	n/d	Średnia	Wysoka
Populacja mITT – chorzy, którzy przerwali leczenie zakwalifikowani jako nieuzyskujący ujemnego wyniku posiewu, 72 tyg.	C208, część 2. (24 tyg.)	HR=1,65 (1,05; 2,59)	n/d	n/d	n/d	Niska	Wysoka
Populacja mITT – chorzy, którzy przerwali leczenie zakwalifikowani wg wyniku jaki uzyskali podczas ostatniej wizyty kontrolnej, 24 tyg.	C208, część 1. (8 tyg.)	HR=3,135 (1,51; 6,53)	n/d	n/d	n/d	Średnia	Wysoka
	C208, część 2. (24 tyg.)	HR=1,98 (b/d)	n/d	n/d	n/d	Średnia	Wysoka

Populacja, okres obserwacji	Badanie (czas trwania terapii BED)	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla bedakiliny (przewaga bedakiliny)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		HR/OR (95% CI)	RD (95% CI) NNT (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
<b>Uzyskanie konwersji posiewu płwociny</b>							
Populacja mITT – chorzy, którzy przerwali leczenie zakwalifikowani jako nieuzyskujący ujemnego wyniku posiewu, 8 tyg.	C208, część 1. (8 tyg.)	OR=9,55 (1,77; 51,44)	RD=0,39 (0,15; 0,63) NNT=3 (2; 7)	n/d	n/d	Średnia	Wysoka
Populacja mITT – chorzy, którzy przerwali leczenie zakwalifikowani jako nieuzyskujący ujemnego wyniku posiewu, 24 tyg.	C208, część 1. (8 tyg.)	n/d	n/d	2,27 (0,57; 9,07)	0,16 (-0,10; 0,41)	Średnia	Wysoka
	C208, część 2. (24 tyg.)	OR=2,74 (1,27; 5,89)	RD=0,21 (0,06; 0,37) NNT=5 (3; 17)	n/d	n/d	Średnia	Wysoka
Populacja mITT - chorzy, którzy przerwali leczenie zakwalifikowani wg wyniku jaki uzyskali podczas ostatniej wizyty kontrolnej, 24 tyg.	C208, część 1. (8 tyg.)	n/d	n/d	4,16 (0,75; 22,90)	0,21 (-0,02; 0,44)	Średnia	Wysoka
Populacja mITT – chorzy, którzy przerwali leczenie zakwalifikowani jako nieuzyskujący ujemnego wyniku posiewu, 72 tyg.	C208, część 2. (24 tyg.)	n/d	n/d	1,94 (0,94; 3,99)	0,15 (-0,01; 0,31)	Niska	Wysoka
Populacja mITT – chorzy, którzy przerwali leczenie zakwalifikowani jako nieuzyskujący ujemnego wyniku posiewu, 104 tyg.	C208, część 1. (8 tyg.)	n/d	n/d	1,20 (0,37; 3,92)	0,05 (-0,25; 0,34)	Średnia	Wysoka

Populacja, okres obserwacji	Badanie (czas trwania terapii BED)	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla bedakiliny (przewaga bedakiliny)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		HR/OR (95% CI)	RD (95% CI) NNT (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
Populacja mITT - chorzy, którzy przegrali leczenie zakwalifikowani wg wyniku jaki uzyskali podczas ostatniej wizyty kontrolnej, 104 tyg.	C208, część 1. (8 tyg.)	n/d	n/d	3,27 (0,83; 12,81)	0,24 (-0,02; 0,51)	Średnia	Wysoka
Populacja mITT – chorzy, którzy przegrali leczenie zakwalifikowani jako nieuzyskujący ujemnego wyniku posiewu, 120 tyg.	C208, część 2. (24 tyg.)	OR=2,09 (1,04; 4,19)	RD=0,18 (0,01; 0,35) NNT=6 (3; 100)	n/d	n/d	Średnia	Wysoka
Populacja mITT– chorzy, którzy przegrali leczenie zakwalifikowani jako nieuzyskujący ujemnego wyniku posiewu Chorzy ze szczepem bakterii opornym jedynie na izoniazyd i ryfampicynę, 120 tyg.	C208, część 2. (24 tyg.)	OR=2,92 (1,19; 7,16)	RD=0,26 (0,05; 0,46) NNT=4 (3; 20)	n/d	n/d	Średnia	Wysoka
Populacja mITT– chorzy, którzy przegrali leczenie zakwalifikowani jako nieuzyskujący ujemnego wyniku posiewu Chorzy z typem gruźlicy pre-XDR, 120 tyg.	C208, część 2. (24 tyg.)	n/d	n/d	2,10 (0,45; 9,84)	0,18 (-0,19; 0,56)	Średnia	Wysoka



Populacja, okres obserwacji	Badanie (czas trwania terapii BED)	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla bedakiliny (przewaga bedakiliny)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		HR/OR (95% CI)	RD (95% CI) NNT (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
Populacja mITT– chorzy, którzy przerwali leczenie zakwalifikowani jako nieuzyskujący ujemnego wyniku posiewu Chorzy ze szczepem bakterii wrażliwym na pirazynamid, 120 tyg.	C208, część 2. (24 tyg.)	n/d	n/d	2,23 (0,61; 8,08)	0,18 [-0,10; 0,47]		
Populacja mITT– chorzy, którzy przerwali leczenie zakwalifikowani jako nieuzyskujący ujemnego wyniku posiewu Chorzy ze szczepem bakterii opornym na pirazynamid, 120 tyg.	C208, część 2. (24 tyg.)	OR=3,07 (1,16; 8,11)	RD=0,27 (0,05; 0,50) NNT=4 (2; 20)	n/d	n/d	Średnia	Wysoka
<b>Wyleczenie</b>							
Populacja mITT, 120 tyg.	C208, część 2. (24 tyg.)	OR=2,91 (1,43; 5,93)	RD=0,26 (0,09; 0,42) NNT=4 (3; 12)	n/d	n/d	Średnia	Wysoka
<b>Uzyskanie konwersji rozmazu płwociny</b>							
Dane dla 22 chorych łącznie 4 tyg. oraz 8 tyg.	C208, część 1. (8 tyg.)	b/d	b/d	b/d	b/d	Niska	Wysoka

Źródło: opracowanie własne

## 8.11. Dodatkowa ocena skuteczności

Dodatkowa ocena skuteczności bedakiliny została wykonana w oparciu o wyniki 2 badań jednoramiennych: badania retrospektywnego *Guglielmetti 2014* (ocena skuteczności praktycznej) oraz badania eksperymentalnego, jednoramiennego *C209*.

Jakość danych z obydwu badań oceniono w skali GRADE jako bardzo niską ze względu na ich metodykę (badania jednoramienne). Waga punktów końcowych dotyczących skuteczności została oceniona jako wysoka ponieważ są one istotnym wyznacznikiem skuteczności terapii.

### 8.11.1. Badanie *Guglielmetti 2014* – ocena skuteczności praktycznej

Ocenę skuteczności praktycznej na podstawie badania *Guglielmetti 2014* wykonano względem następujących punktów końcowych:

- ⊕ czas do konwersji posiewu płwociny (okres obserwacji 24 tyg.);
- ⊕ uzyskanie konwersji posiewu płwociny po 12 i 24 tyg.;
- ⊕ czas do konwersji rozmazu płwociny (okres obserwacji 24 tyg.);
- ⊕ uzyskanie konwersji rozmazu płwociny po 12 i 24 tyg.

#### 8.11.1.1. Czas do konwersji posiewu płwociny

Mediana czasu do konwersji posiewu płwociny wynosiła 85 dni. Uzyskane wyniki były podobne jak w przypadku badania *C208* i potwierdziły skuteczność praktyczną bedakiliny.

W badaniu, podano również że istotny wpływ na skrócenie czasu do konwersji posiewu płwociny miało stosowanie fluorochinolonów (ofloksacyna lub moksyflokscyna) w ramach terapii podstawowej (p-wartość=0,02) w czasie 3-miesięcznego okresu obserwacji.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela**  
**Czas do konwersji posiewu płwociny na podstawie badania *Guglielmetti 2014***

18.

Badanie	Okres obserwacji	BED	
		Mediana (rozstęp kwartyłowy) [dni]	N
<b>Czas do konwersji posiewu płwociny</b>			
<i>Guglielmetti 2014</i>	24 tyg.	85 (42; 101)	29

Źródło: opracowanie własne

Na podstawie analizy jednoczynnikowej Cox'a stwierdzono statystycznie istotny wpływ na skrócenie czasu do konwersji posiewu płwociny stosowania terapii zawierającej fluorochinolony, natomiast na wydłużenie tego czasu: współistniejącego zakażenia wirusowym zapaleniem wątroby typu C (WZW C), obecności jam w pęcherzykach płucnych, terapii zawierającej imipenem lub amoksycylinę z kwasem klawulonowym oraz zakażenia obustronnego płuc.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela**  
**Analiza jednoczynnikowa Cox'a czasu do konwersji posiewu płwociny na podstawie badania *Guglielmetti 2014***

19.

Badanie	Okres obserwacji	Czynnik	BED		IS
			HR (95% CI)	N	
<b>Czas do konwersji posiewu płwociny – analiza jednoczynnikowa</b>					
<i>Guglielmetti 2014</i>	24 tyg.	Terapia zawierająca fluorochinolony	2,59 (1,07; 6,22)	29	TAK
		Współistniejące zakażenie WZW C	0,24 (0,10; 0,56)	29	TAK
		Obecności jam w pęcherzykach płucnych	0,08 (0,02; 0,36)	29	TAK
		Terapia zawierająca imipenem lub amoksycylinę z kwasem klawulonowym	0,39 (0,15; 1,00)	29	TAK
		Zakażenie obustronne płuc	0,27 (0,09; 0,80)	29	TAK
		Terapia zawierająca pirazynamid	0,47 (0,20; 1,12)	29	NIE
		Terapia zawierająca etambutol	0,77 (0,35; 1,70)	29	NIE
		Terapia zawierająca dożylny lek II linii	0,68 (0,28; 1,65)	29	NIE
		Terapia zawierająca etionamid	1,29 (0,54; 3,08)	29	NIE
		Terapia zawierająca cyklooserynę	0,87 (0,40; 1,91)	29	NIE
		Terapia zawierająca PSA	1,21 (0,45; 3,22)	29	NIE
		Wiek $\geq$ 40 lat	1,21 (0,56; 2,61)	29	NIE
		Wskaźnik BMI $<$ 18,5 kg/m <sup>2</sup>	1,01 (0,45; 2,25)	29	NIE
Leczenie chirurgiczne	0,71 (0,30; 1,69)	29	NIE		

Źródło: opracowanie własne

Dodatkowo, gdy w analizie jednoczynnikowej p-wartość wyniosła  $<$ 0,20, przeprowadzona została dla tych czynników również analiza wieloczynnikowa Cox'a, na podstawie której

potwierdzono istotny wpływ terapii zawierającej fluorochinolony na skrócenie czasu do konwersji posiewu płwociny oraz wpływ współistniejącego zakażenia WZW C, a także obecności jam w pęcherzykach płucnych – na wydłużenie tego czasu.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 20.**  
**Analiza wieloczynnikowa Cox'a czasu do konwersji posiewu płwociny na podstawie badania Guglielmetti 2014**

Badanie	Okres obserwacji	Czynnik	BED		IS
			HR (95% CI)	N	p-wartość
<b>Czas do konwersji posiewu płwociny – analiza wieloczynnikowa</b>					
Guglielmetti 2014	24 tyg.	Terapia zawierająca fluorochinolony przez co najmniej 30 dni	3,28 (1,30; 8,27)	29	TAK p=0,01
		Współistniejące zakażenie WZW C	0,21 (0,08; 0,54)	29	TAK p=0,001
		Obecności jam w pęcherzykach płucnych	0,04 (0,01; 0,20)	29	TAK p<0,001
		Terapia zawierająca imipenem lub amoksycylinę z kwasem klawulonowym	0,32 (0,09; 1,08)	29	NIE p=0,06
		Zakażenie obustronne płuc	0,59 (0,14; 2,51)	29	NIE p>0,05
		Terapia zawierająca pirazynamid	0,87 (0,39; 1,94)	29	NIE p>0,05

Zródło: opracowanie własne

### 8.11.1.2. Uzyskanie konwersji posiewu płwociny

Na podstawie badania *Guglielmetti 2014* stwierdzono, że konwersja posiewu płwociny nastąpiła u 72,4% chorych po 12 tygodniach leczenia oraz u 96,6% chorych po 24 tygodniach leczenia. Nie uzyskanie tego punktu końcowego po 24 tygodniach leczenia stwierdzono tylko u 1 chorego, u którego wykryto oporność zarówno na ofloksacynamid jak i na moksykloksynacynę oraz wrażliwość na wszystkie dożylnie leki przeciwgruźlicze II linii. Niemniej jednak, opisany chory uzyskał konwersję posiewu płwociny po 235 dniach (ponad 33 tygodnie) leczenia bedakiliną. Powyższe wyniki potwierdzają skuteczność praktyczną bedakiliny w badanej populacji.

W publikacji odnaleziono informację, że istotny wpływ na uzyskanie konwersji posiewu płwociny miało stosowanie fluorochinolonów (ofloksacyna lub moksyflokscacyna) w ramach terapii podstawowej (p-wartość=0,03) w czasie 3-miesięcznego okresu leczenia.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela** **21.**  
**Uzyskanie konwersji posiewu płwociny na podstawie badania *Guglielmetti 2014***

Badanie	Okres obserwacji	BED	
		n (%)	N
<b>Uzyskanie konwersji posiewu płwociny</b>			
<i>Guglielmetti 2014</i>	12 tyg.	21 (72,4)	29
	24 tyg.	28 (96,6)	29

Zródło: opracowanie własne

### 8.11.1.3. Czas do konwersji rozmazu płwociny

Mediana czasu do konwersji rozmazu płwociny wynosiła 92 dni.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela** **22.**  
**Czas do konwersji rozmazu płwociny na podstawie badania *Guglielmetti 2014***

Badanie	Okres obserwacji	BED	
		Mediana (rozstęp kwartyłowy) [dni]	N
<b>Czas do konwersji rozmazu płwociny</b>			
<i>Guglielmetti 2014</i>	24 tyg.	92 (28; 191)	29

Zródło: opracowanie własne

### 8.11.1.4. Uzyskanie konwersji rozmazu płwociny

Uzyskanie konwersji rozmazu płwociny uzyskało prawie 50% chorych już po 12 tygodniach leczenia oraz 69% chorych po 24 tygodniach leczenia. Wyniki te, są przybliżone do wyników badania *C208* oraz potwierdzają skuteczność praktyczną bedakiliny w badanej populacji.

Podobnie jak w przypadku punktu końcowego: uzyskanie konwersji posiewu płwociny, również istotny wpływ na uzyskanie konwersji rozmazu płwociny miało stosowanie fluorochinolonów (ofloksacyna lub moksyfloksacyna) w ramach terapii podstawowej (p-wartość=0,02) w czasie 3-miesięcznego okresu leczenia.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela

23.

**Uzyskanie konwersji rozmazu płwociny na podstawie badania *Guglielmetti 2014***

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	BED	
		n (%)	N
Uzyskanie konwersji rozmazu płwociny			
<i>Guglielmetti 2014</i>	12 tyg.	14 (48,3)	29
	24 tyg.	20 (69,0)	29

Źródło: opracowanie własne

### 8.11.2. Badanie C209

Na podstawie badania C209 dokonano oceny czasu do konwersji posiewu płwociny oraz odsetka chorych, u których stwierdzono uzyskanie konwersji posiewu płwociny w czasie 24 tygodni trwania leczenia.

#### 8.11.2.1. Czas do konwersji posiewu płwociny

Mediana czasu do konwersji posiewu płwociny wyniosła 57 dni.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela

24.

**Czas do konwersji posiewu płwociny na podstawie badania C209 (dane NIH)**

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	BED	
		Mediana (95% CI) [dni]	N
Czas do konwersji posiewu płwociny – chorzy, którzy przegrali leczenie zakwalifikowani jako niezyskujący ujemnego wyniku posiewu			
<i>C209 (dane NIH)</i>	24 tyg.	57 (56; 83)	205

Źródło: opracowanie własne

#### 8.11.2.2. Uzyskanie konwersji posiewu płwociny

Po 24 tygodniach trwania leczenia konwersja ta nastąpiła u 79,5% chorych. Uzyskane wyniki były podobne jak w przypadku badania C208 i potwierdziły skuteczność bedakiliny.

Dane zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela

25.

**Uzyskanie konwersji posiewu płwociny na podstawie badania C209 (dane NIH)**

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	BED	
		n (%)	N
Uzyskanie konwersji posiewu płwociny – chorzy, którzy przegrali leczenie zakwalifikowani jako nieuzyskujący ujemnego wyniku posiewu			
C209 (dane NIH)	24 tyg.	163 (79,5)	205

Źródło: opracowanie własne

## 8.12. Ocena bezpieczeństwa bedakiliny w skojarzeniu ze schematem podstawowym w porównaniu ze schematem podstawowym

Ocenę bezpieczeństwa bedakiliny wykonano na podstawie badania randomizowanego C208 (część 1. i część 2.) względem następujących punktów końcowych:

- ⊕ częstość występowania zgonów;
- ⊕ częstość występowania zdarzeń niepożądanych;
- ⊕ częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych;
- ⊕ częstość występowania innych niż ciężkie zdarzeń niepożądanych.

W publikacji *Diacon 2009* raportowano zdarzenia, które wystąpiły u co najmniej 2 chorych w którejkolwiek z grup, podczas fazy zaślepionej badania, natomiast w publikacji *Diacon 2012* dane dla 96 tyg.: od momentu zakończeniu fazy zaślepionej badania (8 tyg.) do końca okresu obserwacji (104 tyg.). W publikacji *Diacon 2014* podano zdarzenia ciężkie, o 3. lub 4. stopniu nasilenia, związane z leczeniem, związane z leczeniem zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych w co najmniej 3 lub 4 stopniu nasilenia, prowadzące do przerwania udziału w badaniu oraz inne, które wystąpiły u co najmniej 20% chorych. *Dane NIH* przedstawiają zdarzenia niepożądane określane jako TEAE (zdarzenia niepożądane, które pojawiły się w trakcie lub do 30 dni od zakończenia leczenia lub które występowały przed leczeniem, ale w jego trakcie lub do 30 dni od jego zakończenia się nasiliły), które były raportowane przez cały okres trwania badania. W przypadku innych niż ciężkie zdarzeń niepożądanych raportowano te z nich, które wystąpiły u co najmniej 5% chorych. W raporcie EMA analizowano częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem we wszystkich stopniach nasilenia oraz ciężkie zdarzenia niepożądane, podczas trwania fazy zaślepionej badania C208 (8 tygodni dla części 1. oraz 24 tygodnie dla części 2.).

---

W niniejszej analizie nie zostały przedstawione dane dotyczące występowania zdarzeń niepożądanych, które nie były raportowane u żadnego chorego z żadnej z grup (w danych źródłowych podano 0,0%).

Według Cochrane Handbook [12] terminologia stosowana do opisu działań lub zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na podstawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (ang. *good clinical practice* – dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane.

Dla dychotomicznych punktów końcowych obliczano parametr OR i RD, a gdy parametr RD był istotny statystycznie również NNT i NNH. Każdy z parametrów przedstawiano z 95% przedziałem ufności.

W przypadku, gdy wartość parametru OR wynosi poniżej 1, a przedział ufności nie zawiera 1 wskazuje to na przewagę grupy badanej.

Przykładowo, dla punktu końcowego częstość występowania biegunki w czasie 120 tygodni parametr OR wyniósł 0,30 (95% CI: 0,10; 0,86) co oznacza, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie leczonej bedakiliną stanowi 30% tej szansy w grupie kontrolnej. Na podstawie przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie.

Z kolei wartość parametru RD wynosiła -0,12 (95% CI: -0,22; -0,02), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 12% niższe w grupie leczonej BED niż w grupie kontrolnej. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności, różnica ta jest istotna statystycznie.

Wartość parametru NNT dla tego punktu końcowego wynosiła 9 (95% CI: 5; 50), co oznacza, że należy poddać 9 chorych leczeniu bedakiliną w skojarzeniu ze schematem standardowym zamiast samym schematem standardowym, aby uniknąć wystąpienia jednego dodatkowego przypadku biegunki w czasie 120 tygodni.

W przypadku, gdy wartość OR wynosi więcej niż 1, a przedział ufności nie zawiera 1 wskazuje to na istotną statystycznie różnicę (częstsze występowanie zdarzeń w grupie badanej).

Przykładowo, dla punktu końcowego wzrost stężenia transaminaz po 120 tyg. leczenia wartość parametru OR wyniosła 7,99 (95% CI: 1,35; 47,15) co oznacza, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie leczonej bedakiliną jest 7,99 razy większa w porównaniu do grupy

---



---

kontrolnej. Na podstawie przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie.

Wartość parametru RD wynosił 0,06 (95% CI: 0,01; 0,12) co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 6% większe w grupie BED w porównaniu do grupy kontrolnej. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie.

Wartość parametru NNH dla tego punktu końcowego wyniosła 16 (95% CI: 8; 100). Oznacza to, że poddanie 16 chorych terapii bedakiliną w skojarzeniu ze schematem standardowym zamiast samym schematem standardowym, wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego przypadku wzrostu stężenia transaminaz w czasie 120 tygodni.

Szczegółowy opis sposobu interpretacji parametrów OR, RD, NNT, NNH zamieszczono w rozdziale 8.6.

Analiza poszczególnych kategorii punktów końcowych została przedstawiona w rozdziałach poniżej.

### 8.12.1. Zgony

Wyniki analizy dotyczące liczby zgonów przedstawiono na podstawie badania C208. W części 1. badania odnotowano jeden zgon w grupie BED spowodowany zawałem mięśnia sercowego, który został oceniony jako zdarzenie niezwiązane ze stosowanym leczeniem. Ponadto 1 chory z grupy BED i 2 z grupy PLC zmarło po zakończeniu udziału w badaniu.

W publikacji *Diacon 2014* w analizie dotyczącej drugiej części badania C208 znajduje się informacja, z której wynika, że 2 chorych z grupy BED zmarło z powodu gruźlicy, 1 chory zmarł w wyniku przedawkowania alkoholu, 1 chory zmarł z powodu zapalenia lub marskości wątroby, 1 chory zmarł w konsekwencji wstrząsu septycznego lub zapalenia otrzewnej oraz 1 chory zmarł w wyniku udaru mózgu. W grupie PLC zmarł 1 chory z powodu krwioplucia. Ponadto 5 chorych (4 z grupy BED i 1 z grupy PLC) zmarło po zakończeniu udziału w badaniu.

Wszystkie zgony w grupie BED, z wyjątkiem tego spowodowanego przedawkowaniem alkoholu, wystąpiły na długo po zaprzestaniu leczenia bedakiliną (mediana 49,1 tyg., zakres 12,3-130,1 tyg.). Spośród wszystkich 10 przypadków zgonów, 5 było związanych z pogorszeniem MDR-TB. Byli to chorzy, którzy nie uzyskali konwersji posiewu płwociny.

---

Pozostałe 5 zgonów nie było związanych z chorobą i nie miały oczywistego związku z leczeniem bedakiliną.

Żaden ze zgonów z którejkolwiek z grup nie został uznany za związany z leczeniem przez badacza nieznającego przydziału do grup. Nie stwierdzono też związku zgonów ze stężeniem bedakiliny w osoczu lub ze skorygowanym odstępem QT wynoszącym 500 msec lub więcej.

Nie było statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami pod względem okresu trwania badania dla wszystkich chorych.

Analiza wyników badania C208 wykazała istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami w zakresie częstości występowania zgonów w czasie 120 tygodni obserwacji (wyższy odsetek zgonów w grupie BED), natomiast nie wykazała tych różnic w czasie 96 tygodni obserwacji. Analiza uwzględniająca chorych, którzy zmarli po zakończeniu udziału w badaniu także wykazała istotną statystycznie różnicę.

Szczegółowe zestawienie wyników znajduje się w tabelach poniżej.

**Tabela 26.**  
**Częstość występowania zgonów na podstawie badania C208, części 1. (publikacja Diacon 2012, dane z raportu EMA) i części 2. (publikacja Diacon 2014)**

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	BED		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
<b>Zgony – wśród chorych, którzy nie przegrali udziału w badaniu</b>									
C208, część 1. (Diacon 2012)	96 tyg.	1 (4,3)	23	0 (0,0)	24	7,72 (0,15; 389,28)	0,04 (-0,07; 0,15)	n/d	NIE
C208, część 2. (Diacon 2014)	120 tyg.	6 (7,6)	79	1 (1,2)	81	6,58 (0,77; 55,92)	0,06 (0,0004; 0,13)	16 (7; 2500)	TAK
<b>Zgony - wszyscy chorzy z uwzględnieniem chorych utraconych z badania</b>									
C208, część 1. (dane z raportu EMA)	104 tyg.	2 (8,7)	23	2 (8,3)	24	1,05 (0,13; 8,13)	0,004 (-0,16; 0,16)	n/d	NIE
C208, część 2. (Diacon 2014)	120 tyg.	10 (12,7)	79	2 (2,5)	81	5,72 (1,21; 27,03)	0,10 (0,02; 0,18)	10 (5; 50)	TAK

Źródło: opracowanie własne

### 8.12.2. Zdarzenia niepożądane

W części 1. i 2. badania C208 zdarzenia niepożądane wystąpiły odpowiednio u 91,3% i 97,5% chorych z grup BED w porównaniu do 95,8% i 95,1% chorych z grup PLC podczas 8- i 24-tygodniowej fazy zaślepienia. Nie odnotowano istotnych różnic między grupami odnośnie występowania zdarzeń niepożądanych w co najmniej 3. stopniu nasilenia, zdarzeń

niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia (zarówno przejściowego jak i całkowitego) oraz zdarzeń niepożądanych prawdopodobnie związanych ze stosowaniem BED/PLC. Także w przypadku takich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń z grupy zaburzeń w wynikach badań diagnostycznych w co najmniej 3 stopniu nasilenia związanych z leczeniem analizowanych w całym czasie trwania części 2. badania C208 (120 tyg.) nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami.

Analizując zdarzenia niepożądane według klasyfikacji układów i narządów MedDRA wykazano, że w grupie chorych stosujących bedakilinę istotnie rzadziej obserwowano występowanie szumu w uszach oraz biegunki przez pierwsze 24 tygodnie trwania badania w porównaniu do grupy placebo. Jednakże wykazano również, że u chorych z grupy badanej istotnie częściej występowały zaburzenia układu nerwowego ogółem oraz ból głowy w porównaniu do grupy kontrolnej.

Dane w raporcie EMA dotyczące zdarzeń niepożądanych w podziale na układy i narządy zostały przedstawione dla wszystkich zdarzeń niepożądanych raportowanych u więcej niż 10% chorych u przynajmniej jednej z grup, natomiast dane z badania *Diacon 2014* dotyczące zaburzeń w wynikach badań diagnostycznych przedstawiono dla wszystkich jeśli wystąpiły u co najmniej 5% chorych u przynajmniej jednej z grup. Szczegółowe zestawienie wyników znajduje się w poniższej tabeli.

**Tabela 27.**  
**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie części 1. (dane z raportu EMA) i 2. badania C208 (publikacja *Diacon 2014* i dane z raportu EMA)**

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	BED		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
<b>Zdarzenia niepożądane</b>									
<b>Ogółem</b>									
<i>C208, część 1. (dane z raportu EMA)</i>	8 tyg.	21 (91,3)	23	23 (95,8)	24	0,46 (0,04; 5,41)	-0,05 (-0,19; 0,09)	n/d	NIE
<i>C208, część 2. (dane z raportu EMA)</i>	24 tyg.	77 (97,5)	79	77 (95,1)	81	2,00 (0,36; 11,24)	0,02 (-0,03; 0,08)	n/d	NIE
<i>C208, część 2. (Diacon 2014)</i>	120 tyg.	78 (98,7)	79	79 (97,5)	81	1,97 (0,18; 22,22)	0,01 (-0,03; 0,05)	n/d	NIE
<b>Co najmniej 3. stopnia nasilenia</b>									
<i>C208, część 1. (dane z raportu EMA)</i>	8 tyg.	6 (26,1)	23	5 (20,8)	24	1,34 (0,35; 5,20)	0,05 (-0,19; 0,29)	n/d	NIE
<i>C208, część 2. (dane z raportu EMA)</i>	24 tyg.	22 (27,8)	79	19 (23,5)	81	1,26 (0,62; 2,57)	0,04 (-0,09; 0,18)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	BED		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS	
		n (%)	N	n (%)	N					
C208, część 2. (Diacon 2014)	120 tyg.	34 (43,0)	79	29 (35,8)	81	1,35 (0,72; 2,56)	0,07 (-0,08; 0,22)	n/d	NIE	
Prowadzące do całkowitego przerwania terapii BED/PLC										
C208, część 2. (dane z raportu EMA)	24 tyg.	4 (5,1)	79	5 (6,2)	81	0,81 (0,21; 3,14)	-0,01 (-0,08; 0,06)	n/d	NIE	
C208, część 2. (Diacon 2014)	120 tyg.	4 (5,1)	79	5 (6,2)	81	0,81 (0,21; 3,14)	-0,01 (-0,08; 0,06)	n/d	NIE	
Prowadzące do przejściowego przerwania terapii BED/PLC										
C208, część 2. (dane z raportu EMA)	24 tyg.	2 (2,5)	79	3 (3,7)	81	0,68 (0,11; 4,15)	-0,01 (-0,07; 0,04)	n/d	NIE	
Prawdopodobnie związane ze stosowaniem BED/PLC										
C208, część 1. (dane z raportu EMA)	8 tyg.	14 (60,9)	23	12 (50,0)	24	1,56 (0,49; 4,95)	0,11 (-0,17; 0,39)	n/d	NIE	
C208, część 2. (dane z raportu EMA)	24 tyg.	55 (69,6)	79	56 (69,1)	81	1,02 (0,52; 2,00)	0,005 (-0,14; 0,15)	n/d	NIE	
C208, część 2. (Diacon 2014)	120 tyg.	55 (69,6)	79	56 (69,1)	81	1,02 (0,52; 2,00)	0,005 (-0,14; 0,15)	n/d	NIE	
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze										
Ogółem										
C208, część 2. (dane z raportu EMA)	24 tyg.	25 (31,6)	79	28 (34,6)	81	0,88 (0,45; 1,69)	-0,03 (-0,17; 0,12)	n/d	NIE	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego										
Ogółem										
C208, część 2. (dane z raportu EMA)	24 tyg.	8 (10,1)	79	4 (4,9)	81	2,17 (0,63; 7,52)	0,05 (-0,03; 0,13)	n/d	NIE	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania										
Ogółem										
C208, część 2. (dane z raportu EMA)	24 tyg.	30 (38,0)	79	31 (38,3)	81	0,99 (0,52; 1,87)	-0,003 (-0,15; 0,15)	n/d	NIE	
	Hiperurykemia									
	24 tyg.	19 (24,1)	79	26 (32,1)	81	0,67 (0,33; 1,34)	-0,08 (-0,22; 0,06)	n/d	NIE	
Spadek łaknienia										
24 tyg.	8 (10,1)	79	3 (3,7)	81	2,93 (0,75; 11,47)	0,06 (-0,01; 0,14)	n/d	NIE		
Zaburzenia psychiczne										
Ogółem										
C208, część 2. (dane z raportu EMA)	24 tyg.	15 (19,0)	79	11 (13,6)	81	1,49 (0,64; 3,48)	0,05 (-0,06; 0,17)	n/d	NIE	
	Bezsenna									
24 tyg.	11 (13,9)	79	9 (11,1)	81	1,29 (0,50; 3,32)	0,03 (-0,07; 0,13)	n/d	NIE		

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	BED		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>									
C208, część 2. (dane z raportu EMA)	Ogółem								
	24 tyg.	32 (40,5)	79	21 (25,9)	81	1,95 (0,996; 3,80)	0,15 (0,002; 0,29)	NNH=6 (3; 500)	TAK
	Ból głowy								
	24 tyg.	22 (27,8)	79	10 (12,3)	81	2,74 (1,20; 6,25)	0,16 (0,03; 0,28)	NNH=6 (3; 33)	TAK
Zawroty głowy (ang. <i>dizziness</i> )									
24 tyg.	10 (12,7)	79	10 (12,3)	81	1,03 (0,40; 2,63)	0,003 (-0,10; 0,11)	n/d	NIE	
<b>Zaburzenia w obrębie oka</b>									
C208, część 2. (dane z raportu EMA)	Ogółem								
	24 tyg.	10 (12,7)	79	14 (17,3)	81	0,69 (0,29; 1,67)	-0,05 (-0,16; 0,06)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia w obrębie ucha i błędnika</b>									
C208, część 2. (dane z raportu EMA)	Ogółem								
	24 tyg.	24 (30,4)	79	26 (32,1)	81	0,92 (0,47; 1,80)	-0,02 (-0,16; 0,13)	n/d	NIE
	Głuchota jednostronna								
	24 tyg.	9 (11,4)	79	6 (7,4)	81	1,61 (0,54; 4,75)	0,04 (-0,05; 0,13)	n/d	NIE
Szum w uszach									
24 tyg.	2 (2,5)	79	10 (12,3)	81	0,18 (0,04; 0,87)	-0,10 (-0,18; -0,02)	NNT=10 (6; 50)	TAK	
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>									
C208, część 2. (dane z raportu EMA)	Ogółem								
	24 tyg.	25 (31,6)	79	23 (28,4)	81	1,17 (0,59; 2,30)	0,03 (-0,11; 0,17)	n/d	NIE
	Krwioplucie								
24 tyg.	14 (17,7)	79	9 (11,1)	81	1,72 (0,70; 4,25)	0,07 (-0,04; 0,17)	n/d	NIE	
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>									
C208, część 2. (dane z raportu EMA)	Ogółem								
	24 tyg.	50 (63,3)	79	50 (61,7)	81	1,07 (0,56; 2,03)	0,02 (-0,13; 0,17)	n/d	NIE
	Nudności								
	24 tyg.	30 (38,0)	79	26 (32,1)	81	1,30 (0,68; 2,48)	0,06 (-0,09; 0,21)	n/d	NIE
Wymioty									
24 tyg.	20 (25,3)	79	21 (25,9)	81	0,97 (0,48; 1,97)	-0,01 (-0,14; 0,13)	n/d	NIE	

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	BED		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
	<b>Zapalenie błony śluzowej żołądka</b>								
	24 tyg.	6 (7,6)	79	13 (16,0)	81	0,43 (0,15; 1,19)	-0,08 (-0,18; 0,01)	n/d	NIE
	<b>Biegunka</b>								
	24 tyg.	3 (3,8)	79	11 (13,6)	81	0,25 (0,07; 0,94)	-0,10 (-0,18; -0,01)	NNT=10 (6; 100)	TAK
	<b>Ból w nadbrzuszu</b>								
	24 tyg.	9 (11,4)	79	7 (8,6)	81	1,36 (0,48; 3,85)	0,03 (-0,07; 0,12)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>									
C208, część 2. (dane z raportu EMA)	<b>Ogółem</b>								
	24 tyg.	19 (24,1)	79	21 (25,9)	81	0,90 (0,44; 1,85)	-0,02 (-0,15; 0,12)	n/d	NIE
	<b>Świąd</b>								
24 tyg.	10 (12,7)	79	11 (13,6)	81	0,92 (0,37; 2,31)	-0,01 (-0,11; 0,10)	n/d	NIE	
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>									
C208, część 2. (dane z raportu EMA)	<b>Ogółem</b>								
	24 tyg.	35 (44,3)	79	32 (39,5)	81	1,22 (0,65; 2,28)	0,05 (-0,10; 0,20)	n/d	NIE
	<b>Ból stawów</b>								
24 tyg.	26 (32,9)	79	18 (22,2)	81	1,72 (0,85; 3,47)	0,11 (-0,03; 0,24)	n/d	NIE	
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>									
C208, część 2. (dane z raportu EMA)	<b>Ogółem</b>								
	24 tyg.	23 (29,1)	79	23 (28,4)	81	1,04 (0,52; 2,05)	0,01 (-0,13; 0,15)	n/d	NIE
	<b>Ból w klatce piersiowej</b>								
24 tyg.	9 (11,4)	79	6 (7,4)	81	1,61 (0,54; 4,75)	0,04 (-0,05; 0,13)	n/d	NIE	
<b>Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych</b>									
C208, część 2. (dane z raportu EMA)	<b>Ogółem</b>								
	24 tyg.	17 (21,5)	79	17 (21,0)	81	1,03 (0,48; 2,20)	0,01 (-0,12; 0,13)	n/d	NIE
<b>W co najmniej 3 stopniu nasilenia związane ze stosowaniem BED/PLC</b>									
C208, część 2. (Diacon 2014)	<b>Hiperurykemia</b>								
	120 tyg.	30 (38,5)	78*	30 (37,0)	81	1,06 (0,56; 2,02)	0,01 (-0,14; 0,16)	n/d	NIE
	<b>Wzrost stężenia białych krwinek</b>								
120 tyg.	11 (14,1)	78*	5 (6,2)	81	2,50 (0,82; 7,55)	0,08 (-0,01; 0,17)	n/d	NIE	

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	BED		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS	
		n (%)	N	n (%)	N					
Wzrost stężenia aminotransferazy asparaginianowej (AspAT)										
	120 tyg.	9 (11,5)	78*	4 (4,9)	81	2,51 (0,74; 8,52)	0,07 (-0,02; 0,15)	n/d	NIE	
Wzrost stężenia gamma-glutamylotransferazy										
	120 tyg.	7 (9,0)	78*	3 (3,7)	81	2,56 (0,64; 10,29)	0,05 (-0,02; 0,13)	n/d	NIE	
Wzrost stężenia aminotransferazy alaninowej (AIAT)										
	120 tyg.	6 (7,7)	78*	2 (2,5)	81	3,29 (0,64; 16,83)	0,05 (-0,02; 0,12)	n/d	NIE	
Wzrost czasu protrombinowego										
	120 tyg.	5 (6,4)	78*	5 (6,2)	81	1,04 (0,29; 3,75)	0,002 (-0,07; 0,08)	n/d	NIE	
Hiperglikemia										
	120 tyg.	4 (5,1)	78*	5 (6,2)	81	0,82 (0,21; 3,18)	-0,01 (-0,08; 0,06)	n/d	NIE	
Wzrost stężenia amylazy trzustkowej										
	120 tyg.	4 (5,1)	78*	1 (1,2)	81	4,32 (0,47; 39,58)	0,04 (-0,02; 0,09)	n/d	NIE	

\*brak wyników badań diagnostycznych dla jednego chorego z grupy BED po rozpoczęciu leczenia  
Źródło: opracowanie własne

### 8.12.2.1. Ciężkie zdarzenia niepożądane

Ogółem w czasie 8 tygodni leczenia ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u 4,3% chorych z grupy BED (badanie C208, część 1.). W części 2. badania C208 po 24 tygodniach trwania fazy zaślepionej ciężkie zdarzenia niepożądane raportowano u 7,6% chorych w grupie badanie w porównaniu do 1,2% chorych z grupy kontrolnej, natomiast po 120 tygodniach leczenia zostały one odnotowane u 22,8% chorych z grupy badanej oraz u 18,5% chorych z grupy kontrolnej. W publikacji *Diacon 2009* stwierdzono, że ciężkie zdarzenia niepożądane zaobserwowane w pierwszych 8 tygodniach leczenia BED nie były związane ze stosowanym leczeniem. Natomiast w publikacji *Diacon 2014* podano, że 2 spośród ciężkich zdarzeń niepożądanych były prawdopodobnie związane z leczeniem (2 zdarzenia ostrego zapalenia trzustki u jednego chorego z grupy BED oraz poronienie u jednej chorej z grupy PLC).

Wyniki dotyczące występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem zawarte w raporcie EMA wskazują, że w grupie badanej występowały one istotnie częściej w porównaniu do grupy kontrolnej analizując 24-tygodniowy czas trwania fazy zaślepionej, niemniej jednak po 120 tygodniach trwania badania różnica ta przestała być istotna.



Analiza częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w badaniu C208 nie wykazała istotnych statystycznie różnic między grupą badaną a kontrolną w żadnym punkcie czasowym zbierania wyników w poszczególnych grupach zaburzeń. Różnic nie zaobserwowano w przypadku ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem przy stosowaniu BED/PLC przez okres 8 tygodni.

Szczegółowe zestawienie wyników znajduje się w tabelach poniżej.

**Tabela 28.**  
**Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych na podstawie badania C208, części 1., (publikacja Diacon 2009, dane z raportu EMA) i części 2. (publikacja Diacon 2014, dane NIH, dane z raportu EMA)**

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	BED		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
<b>Ciężkie zdarzenia niepożądane</b>									
<b>Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem</b>									
C208, część 1. (Diacon 2009)	8 tyg.	1 (4,3)	23	1 (4,2)	24	1,05 (0,06; 17,76)	0,002 (-0,11; 0,12)	n/d	NIE
C208, część 2. (dane z raportu EMA)	24 tyg.	6 (7,6)	79	1 (1,2)	81	6,58 (0,77; 55,92)	0,06 (0,0004; 0,13)	16 (7; 2500)	TAK
C208, część 2. (Diacon 2014)	120 tyg.	18 (22,8)	79	15 (18,5)	81	1,30 (0,60; 2,80)	0,04 (-0,08; 0,17)	n/d	NIE
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>									
<b>Ogółem</b>									
C208, część 2. (dane z raportu EMA)	24 tyg.	1 (1,3)	79	0 (0,0)	81	7,58 (0,15; 382,05)	0,01 (-0,02; 0,05)	n/d	NIE
<b>Zapalenie oskrzeli</b>									
C208, część 2. (dane NIH)	120 tyg.	1 (1,3)	79	0 (0,0)	81	7,58 (0,15; 382,05)	0,01 (-0,02; 0,05)	n/d	NIE
<b>Zapalenie płuc</b>									
C208, część 2. (dane NIH)	120 tyg.	2 (2,5)	79	0 (0,0)	81	7,68 (0,48; 123,83)	0,03 (-0,02; 0,07)	n/d	NIE
<b>Gruźlica płuc</b>									
C208, część 2. (dane NIH)	120 tyg.	2 (2,5)	79	1 (1,2)	81	2,08 (0,18; 23,39)	0,01 (-0,03; 0,06)	n/d	NIE
<b>Ropniak opłucnej</b>									
C208, część 2. (dane z raportu EMA)	24 tyg.	1 (1,3)	79	0 (0,0)	81	7,58 (0,15; 382,05)	0,01 (-0,02; 0,05)	n/d	NIE
C208, część 2. (dane NIH)	120 tyg.								
<b>Gruźlica</b>									
C208, część 2. (dane NIH)	120 tyg.	2 (2,5)	79	3 (3,7)	81	0,68 (0,11; 4,15)	-0,01 (-0,07; 0,04)	n/d	NIE



Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	BED		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>									
Ogółem									
C208, część 2. (dane z raportu EMA)	24 tyg.	1 (1,3)	79	0 (0,0)	81	7,58 (0,15; 382,05)	0,01 (-0,02; 0,05)	n/d	NIE
<b>Niedokrwistość</b>									
C208, część 2. (dane z raportu EMA)	24 tyg.	1 (1,3)	79	0 (0,0)	81	7,58 (0,15; 382,05)	0,01 (-0,02; 0,05)	n/d	NIE
C208, część 2. (dane NIH)	120 tyg.								
<b>Powiększenie węzłów chłonnych śródpiersia</b>									
C208, część 2. (dane NIH)	120 tyg.	1 (1,3)	79	0 (0,0)	81	7,58 (0,15; 382,05)	0,01 (-0,02; 0,05)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>									
<b>Nadwrażliwość</b>									
C208, część 2. (dane NIH)	120 tyg.	0 (0,0)	79	1 (1,2)	81	0,14 (0,003; 6,99)	-0,01 (-0,05; 0,02)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>									
Ogółem									
C208, część 1. (dane z raportu EMA)	8 tyg.	1 (4,3)	23	0 (0,0)	24	7,72 (0,15; 389,28)	0,01 (-0,02; 0,05)	n/d	NIE
<b>Kwasica ketonowa w 4. stopniu nasilenia*</b>									
C208, część 1. (Diacon 2009)	8 tyg.	1 (4,3)	23	0 (0,0)	24	7,72 (0,15; 389,28)	0,01 (-0,02; 0,05)	n/d	NIE
C208, część 1. (dane NIH)	104 tyg.								
<b>Zaburzenia psychiczne</b>									
Ogółem									
C208, część 2. (dane z raportu EMA)	24 tyg.	1 (1,3)	79	0 (0,0)	81	7,58 (0,15; 382,05)	0,01 (-0,02; 0,05)	n/d	NIE
<b>Myśli samobójcze</b>									
C208, część 2. (dane z raportu EMA)	24 tyg.	1 (1,3)	79	0 (0,0)	81	7,58 (0,15; 382,05)	0,01 (-0,02; 0,05)	n/d	NIE
C208, część 2. (dane NIH)	120 tyg.								
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>									
<b>Udar mózgu</b>									
C208, część 2. (dane NIH)	120 tyg.	1 (1,3)	79	0 (0,0)	81	7,58 (0,15; 382,05)	0,01 (-0,02; 0,05)	n/d	NIE
	<b>Porażenie połowicze</b>								
	120 tyg.	1 (1,3)	79	0 (0,0)	81	7,58 (0,15; 382,05)	0,01 (-0,02; 0,05)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	BED		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
<b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>									
Ogółem									
C208, część 2. (dane z raportu EMA)	24 tyg.	1 (1,3)	79	0 (0,0)	81	7,58 (0,15; 382,05)	0,01 (-0,02; 0,05)	n/d	NIE
<b>Głuchota przewodzeniowa</b>									
C208, część 2. (dane z raportu EMA)	24 tyg.	1 (1,3)	79	0 (0,0)	81	7,58 (0,15; 382,05)	0,01 (-0,02; 0,05)	n/d	NIE
C208, część 2. (dane NIH)	120 tyg.								
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>									
Ogółem									
C208, część 1. (dane z raportu EMA)	8 tyg.	0 (0,0)	23	1 (4,2)	24	0,14 (0,003; 7,12)	-0,04 (-0,15; 0,07)	n/d	NIE
C208, część 2. (dane z raportu EMA)	24 tyg.	2 (2,5)	79	0 (0,0)	81	7,68 (0,48; 123,83)	0,03 (-0,02; 0,07)	n/d	NIE
<b>Odma płucna w 4. stopniu nasilenia*</b>									
C208, część 1. (Diacon 2009)	8 tyg.	0 (0,0)	23	1 (4,2)	24	0,14 (0,003; 7,12)	-0,04 (-0,15; 0,07)	n/d	NIE
C208, część 1. (dane NIH)	104 tyg.								
<b>Rozstrzenie oskrzeli</b>									
C208, część 2. (dane z raportu EMA)	24 tyg.	1 (1,3)	79	0 (0,0)	81	7,58 (0,15; 382,05)	0,01 (-0,02; 0,05)	n/d	NIE
<b>Odma płucna</b>									
C208, część 2. (dane NIH)	120 tyg.	0 (0,0)	79	1 (1,2)	81	0,14 (0,003; 6,99)	-0,01 (-0,05; 0,02)	n/d	NIE
<b>Krwioplucie</b>									
C208, część 2. (dane z raportu EMA)	24 tyg.	1 (1,3)	79	0 (0,0)	81	7,58 (0,15; 382,05)	0,01 (-0,02; 0,05)	n/d	NIE
C208, część 2. (dane NIH)	120 tyg.	2 (2,5)	79	1 (1,2)	81	2,08 (0,18; 23,39)	0,01 (-0,03; 0,06)	n/d	NIE
<b>Zmiany jamiste w płucach</b>									
C208, część 2. (dane NIH)	120 tyg.	0 (0,0)	79	1 (1,2)	81	0,14 (0,003; 6,99)	-0,01 (-0,05; 0,02)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>									
<b>Ból brzucha</b>									
C208, część 2. (dane NIH)	120 tyg.	1 (1,3)	79	0 (0,0)	81	7,58 (0,15; 382,05)	0,01 (-0,02; 0,05)	n/d	NIE
	<b>Ostre zapalenie trzustki</b>								
	120 tyg.	1 (1,3)#	79	0 (0,0)	81	7,58 (0,15; 382,05)	0,01 (-0,02; 0,05)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	BED		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
<b>Ciąża, połóg i okres okołoporodowy</b>									
Ogółem									
C208, część 2. (dane z raportu EMA)	24 tyg.	0 (0,0)	79	1 (1,2)	81	0,14 (0,003; 6,99)	-0,01 (-0,05; 0,02)	n/d	NIE
Poronienia									
C208, część 2. (dane z raportu EMA)	24 tyg.	0 (0,0)	79	1 (1,2)	81	0,14 (0,003; 6,99)	-0,01 (-0,05; 0,02)	n/d	NIE
C208, część 2. (dane NIH)	120 tyg.	1 (1,3)	79	1 (1,2)#	81	1,03 (0,06; 16,69)	0,0003 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
<b>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</b>									
C208, część 2. (dane NIH)	Zatrucie alkoholowe								
	120 tyg.	1 (1,3)	79	0 (0,0)	81	7,58 (0,15; 382,05)	0,01 (-0,02; 0,05)	n/d	NIE
	Zatrucie lekowe								
	120 tyg.	1 (1,3)	79	0 (0,0)	81	7,58 (0,15; 382,05)	0,01 (-0,02; 0,05)	n/d	NIE
	Złamanie kości ramiennej								
	120 tyg.	0 (0,0)	79	1 (1,2)	81	0,14 (0,003; 6,99)	-0,01 (-0,05; 0,02)	n/d	NIE
	Złamanie miednicy								
	120 tyg.	0 (0,0)	79	1 (1,2)	81	0,14 (0,003; 6,99)	-0,01 (-0,05; 0,02)	n/d	NIE
C208, część 2. (dane NIH)	Uszkodzenia tkanek miękkich								
	120 tyg.	1 (1,3)	79	0 (0,0)	81	7,58 (0,15; 382,05)	0,01 (-0,02; 0,05)	n/d	NIE
<b>Procedury medyczne i chirurgiczne</b>									
Zabiegi chirurgiczne									
C208, część 2. (dane NIH)	120 tyg.	0 (0,0)	79	4 (4,9)	81	0,13 (0,02; 0,97)	-0,05 (-0,10; 0,003)	n/d	NIE

\*stopień nasilenia zdarzenia określony został w publikacji *Diacon 2009*;

#zdarzenie niepożądane prawdopodobnie związane z leczeniem

Źródło: opracowanie własne

### 8.12.2.2. Inne niż ciężkie zdarzenia niepożądane

W publikacji *Diacon 2009* wskazano, że w analizie innych niż ciężkie zdarzeń niepożądanych zostały uwzględnione wszystkie zdarzenia, które wystąpiły u co najmniej 2 chorych w którejkolwiek z grup podczas fazy zaślepionej badania trwającej 8 tygodni. W publikacji *Diacon 2014* podano zdarzenia, które obserwowano u co najmniej 20% chorych. Natomiast w opisie wyników zamieszczonych na stronie *NIH* podano, że uwzględniono zdarzenia, które odnotowane były u co najmniej 5% chorych biorących udział w badaniu C208. Jeżeli dane

---

z publikacji i dane NIH różniły się, podano obie wartości (nie jest możliwe stwierdzenie przyczyny tych rozbieżności). W publikacji *Diacon 2012* podano informacje dotyczące zdarzeń niepożądanych odnotowanych od momentu zakończenia fazy zaślepionej 1. części badania C208 do końca trwania badania (łącznie 96 tygodni).

Według danych z publikacji *Diacon 2009*, *Diacon 2012* i *Diacon 2014* większość raportowanych zdarzeń niepożądanych zarówno w grupie badanej jak i grupie kontrolnej określana była jako zdarzenia o nasileniu łagodnym lub umiarkowanym.

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w występowaniu innych niż ciężkie zdarzeń niepożądanych ogółem między grupą BED a grupą PLC zarówno w czasie 104 jak i 120 tygodni trwania leczenia. Ogółem w czasie 104 tygodni leczenia odnotowano inne niż ciężkie zdarzenia niepożądane u 91,3% chorych z grupy badanej (badanie C208, część 1.), natomiast po 120 tygodniach leczenia bedakiliną odnotowane zostały u 94,9% chorych (badanie C208, część 2.).

Zaobserwowano mniejszą częstość występowania infekcji wirusowych podczas 96-tygodniowego okresu obserwacji, a także szumu w uszach, biegunki oraz dyspepsji podczas 120 tygodni leczenia w grupie chorych stosujących bedakilinę w skojarzeniu z podstawową terapią przeciwgruźliczą świadcząca o przewadze stosowanej interwencji.

Wynik istotnie statystyczny świadczący o częstszym występowaniu zdarzenia w grupie badanej w porównaniu do grupy kontrolnej zaobserwowano natomiast w przypadku wzrostu stężenia transaminaz, częstości występowania zmęczenia po 120 tygodniach trwania leczenia.

W przypadku występowania nudności zaobserwowano, że występowały one istotnie częściej w grupie badanej zarówno po 8, 96, jak i po 104 tygodniach okresu obserwacji (część 1. badania C208) w porównaniu do grupy kontrolnej, przy czym w części 2. badania C208 nie odnotowano istotnych różnic w częstości występowania nudności między grupami po 120 tygodniach leczenia. Odwrotną sytuację zaobserwowano w przypadku częstości występowania zapalenia nosogardzieli, które to istotnie częściej występowały w grupie badanej po 120 tygodniach w porównaniu do grupy kontrolnej (część 2. badania C208). Jednakże istotnej różnicy nie odnotowano w części 1. badania po upływie 104 tygodni.

Dodatkowo w badaniu C208, część 1. (publikacje *Diacon 2009* i *Diacon 2012*) podano, że nie odnotowano istotnych zmian między grupami w porównaniu do wartości wyjściowych

---

w wynikach badań diagnostycznych tj. badanie rytmu zatokowego, wyników zespołu QRS i odcinka PR zarówno podczas 8 tygodni podawania BED jak i w dalszej fazie badania. Wzrost średnich różnic w skorygowanej wartości odstępu QT (mierzonej za pomocą wzoru Fredericia) obserwowano w obu grupach, jednak z większą intensywnością zmian w grupie BED, z różnicą między grupami w zakresie 1,0 do 10,8 msec, przy czym różnice nie były istotne statystycznie ( $p$ -wartość  $>0,05$ ). Żadna z wartości bezwzględnych skorygowanego odstępu QT nie była większa niż 500 msec oraz żadne z obserwowanych zdarzeń niepożądanych nie wiązało się ze zmianami w wynikach elektrokardiograficznych.

Natomiast w części 2. badania C208 (publikacja *Diacon 2014*), po 24 tygodniach stwierdzono wzrost wartości skorygowanego odstępu QT o 15,4 msec w grupie BED i o 3,3 msec w grupie PLC (różnica statystycznie istotna na niekorzyść BED,  $p < 0,001$ ). Po zakończeniu terapii bedakiliną, wartość odstępu QT stopniowo malała i jego średnia wartość po 60 tygodniach była porównywalna do tej w grupie placebo. U jednego chorego z grupy BED wystąpiło wydłużenie odstępu QT do wartości ponad 500 msec (pojedynczy pomiar). Nie stwierdzono jednak związku pomiędzy stężeniem bedakiliny lub jej metabolitu w osoczu a wartościami odstępu QT. Nie odnotowano także istotnej klinicznie arytmii przez cały okres trwania badania.

Szczegółowe zestawienie wyników znajduje się w tabelach poniżej.

**Tabela 29.**  
**Częstość występowania innych niż ciężkie zdarzenia niepożądane na podstawie badania C208, części 1. (publikacje *Diacon 2009*, *Diacon 2012\** oraz *dane NIH\*\**) i części 2. (publikacja *Diacon 2014* i *dane NIH*)**

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	BED		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
<b>Inne niż ciężkie zdarzenia niepożądane</b>									
<b>Inne niż ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem</b>									
C208, część 1. ( <i>dane NIH</i> )	104 tyg.	21 (91,3)	23	23 (95,8)	24	0,46 (0,04; 5,41)	-0,05 (-0,19; 0,09)	n/d	NIE
C208, część 2. ( <i>dane NIH</i> )	120 tyg.	75 (94,9)	79	75 (92,6)	81	1,5 (0,41; 5,53)	0,02 (-0,05; 0,10)	n/d	NIE
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>									
<b>Infekcje</b>									
C208, część 1. ( <i>Diacon 2009</i> )	8 tyg.	3 (13,0)	23	5 (20,8)	24	0,57 (0,12; 2,72)	-0,08 (-0,29; 0,14)	n/d	NIE
<b>Infekcje wirusowe</b>									
C208, część 1. ( <i>Diacon 2012</i> )	96 tyg.	0 (0,0)	23	5 (20,8)	24	0,12 (0,02; 0,73)	-0,21 (-0,38; -0,04)	NNT=5 (3; 25)	TAK
<b>Grypa</b>									

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	BED		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
C208, część 1. (dane NIH)	104 tyg.	1 (4,3)	23	0 (0,0)	24	7,72 (0,15; 389,28)	0,04 (-0,07; 0,15)	n/d	NIE
C208, część 2. (dane NIH)	120 tyg.	6 (7,6)	79	9 (11,1)	81	0,66 (0,22; 1,94)	-0,04 (-0,13; 0,05)	n/d	NIE
<b>Zapalenie gardła</b>									
C208, część 1. (dane NIH)	104 tyg.	0 (0,0)	23	1 (4,2)	24	0,14 (0,003; 7,12)	-0,04 (-0,15; 0,07)	n/d	NIE
C208, część 2. (dane NIH)	120 tyg.	6 (7,6)	79	5 (6,2)	81	1,25 (0,37; 4,27)	0,01 (-0,06; 0,09)	n/d	NIE
<b>Zapalenie nosogardzieli</b>									
C208, część 1. (dane NIH)	104 tyg.	0 (0,0)	23	1 (4,2)	24	0,14 (0,003; 7,12)	-0,04 (-0,15; 0,07)	n/d	NIE
C208, część 2. (dane NIH)	120 tyg.	11 (13,9)	79	4 (4,9)	81	3,11 (0,95; 10,24)	0,09 (0,0001; 0,18)	NNH=11 (5; 10000)	TAK
<b>Zapalenie dróg moczowych</b>									
C208, część 2. (dane NIH)	120 tyg.	5 (6,3)	79	2 (2,5)	81	2,67 (0,50; 14,18)	0,04 (-0,02; 0,10)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>									
<b>Niedokrwistość</b>									
C208, część 2. (dane NIH)	120 tyg.	6 (7,6)	79	3 (3,7)	81	2,14 (0,52; 8,86)	0,04 (-0,03; 0,11)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>									
<b>Anoreksja</b>									
C208, część 1. (dane NIH)	104 tyg.	0 (0,0)	23	1 (4,2)	24	0,14 (0,003; 7,12)	-0,04 (-0,15; 0,07)	n/d	NIE
C208, część 2. (dane NIH)	120 tyg.	9 (11,4)	79	6 (7,4)	81	1,61 (0,54; 4,75)	0,04 (-0,05; 0,13)	n/d	NIE
<b>Hiperurykemia</b>									
C208, część 1. (Diacon 2009)	8 tyg.	4 (17,4)	23	3 (12,5)	24	1,47 (0,29; 7,45)	0,05 (-0,15; 0,25)	n/d	NIE
C208, część 1. (dane NIH)	104 tyg.								
C208, część 2. (Diacon 2014)	120 tyg.	20 (25,3)	79	27 (33,3)	81	0,68 (0,34; 1,35)	-0,08 (-0,22; 0,06)	n/d	NIE
<b>Hipokaliemia</b>									
C208, część 2. (dane NIH)	120 tyg.	4 (5,1)	79	3 (3,7)	81	1,39 (0,30; 6,40)	0,01 (-0,05; 0,08)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia psychiczne</b>									
<b>Bezsenność</b>									
C208, część 1. (dane NIH)	104 tyg.	0 (0,0)	23	1 (4,2)	24	0,14 (0,003; 7,12)	-0,04 (-0,15; 0,07)	n/d	NIE
C208, część 2. (dane NIH)	120 tyg.	13 (16,5)	79	10 (12,3)	81	1,4 (0,57; 3,41)	0,04 (-0,07; 0,15)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	BED		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
<b>Depresja</b>									
C208, część 2. (dane NIH)	120 tyg.	3 (3,8)	79	7 (8,6)	81	0,42 (0,10; 1,68)	-0,05 (-0,12; 0,03)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>									
<b>Zawroty głowy (ang. dizziness)</b>									
C208, część 1. (Diacon 2009)	8 tyg.	3 (13,0)	23	2 (8,3)	24	1,65 (0,25; 10,91)	0,05 (-0,13; 0,22)	n/d	NIE
C208, część 1. (dane NIH)	104 tyg.								
C208, część 2. (dane NIH)	120 tyg.	11 (13,9)	79	11 (13,6)	81	1,03 (0,42; 2,53)	0,003 (-0,10; 0,11)	n/d	NIE
<b>Ból głowy</b>									
C208, część 1. (Diacon 2009)	8 tyg.	2 (8,7)	23	2 (8,3)	24	1,05 (0,13; 8,13)	0,004 (-0,16; 0,16)	n/d	NIE
C208, część 1. (dane NIH)	104 tyg.								
C208, część 2. (Diacon 2014)	120 tyg.	23 (29,1)	79	18 (22,2)	81	1,44 (0,70; 2,94)	0,07 (-0,07; 0,20)	n/d	NIE
<b>Neuropatia obwodowa</b>									
C208, część 2. (dane NIH)	120 tyg.	4 (5,1)	79	2 (2,5)	81	2,11 (0,37; 11,84)	0,03 (-0,03; 0,08)	n/d	NIE
<b>Parestezja</b>									
C208, część 2. (dane NIH)	120 tyg.	4 (5,1)	79	4 (4,9)	81	1,03 (0,25; 4,26)	0,001 (-0,07; 0,07)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia w obrębie oka</b>									
<b>Ogółem</b>									
C208, część 1. (Diacon 2009)	8 tyg.	3 (13,0)	23	1 (4,2)	24	3,45 (0,33; 35,86)	0,09 (-0,07; 0,25)	n/d	NIE
<b>Zmniejszona ostrość widzenia</b>									
C208, część 2. (dane NIH)	120 tyg.	5 (6,3)	79	2 (2,5)	81	2,67 (0,50; 14,18)	0,04 (-0,02; 0,10)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>									
<b>Głuchota</b>									
C208, część 1. (dane NIH)	104 tyg.	1 (4,3)	23	1 (4,2)	24	1,05 (0,06; 17,76)	0,002 (-0,11; 0,12)	n/d	NIE
C208, część 2. (dane NIH)	120 tyg.	5 (6,3)	79	4 (4,9)	81	1,3 (0,34; 5,03)	0,01 (-0,06; 0,09)	n/d	NIE
<b>Głuchota jednostronna</b>									
C208, część 1. (Diacon 2009)	8 tyg.	3 (13,0)	23	5 (20,8)	24	0,57 (0,12; 2,72)	-0,08 (-0,29; 0,14)	n/d	NIE
C208, część 2. (dane NIH)	120 tyg.	10 (12,7)	79	7 (8,6)	81	1,53 (0,55; 4,25)	0,04 (-0,06; 0,14)	n/d	NIE



Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	BED		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
<b>Głuchota obustronna</b>									
C208, część 1. (Diacon 2009)	8 tyg.	2 (8,7)	23	3 (12,5)	24	0,67 (0,10; 4,41)	-0,04 (-0,21; 0,14)	n/d	NIE
C208, część 1. (dane NIH)	104 tyg.	3 (13,0)	23	3 (12,5)	24	1,05 (0,19; 5,83)	0,01 (-0,19; 0,20)	n/d	NIE
C208, część 1. (Diacon 2012)	96 tyg.	3 (13,0)	23	5 (20,8)	24	0,57 (0,12; 2,72)	-0,08 (-0,29; 0,14)	n/d	NIE
C208, część 2. (dane NIH)	120 tyg.	5 (6,3)	79	7 (8,6)	81	0,71 (0,22; 2,35)	-0,02 (-0,10; 0,06)	n/d	NIE
<b>Ból ucha</b>									
C208, część 2. (dane NIH)	120 tyg.	4 (5,1)	79	3 (3,7)	81	1,39 (0,30; 6,40)	0,01 (-0,05; 0,08)	n/d	NIE
<b>Szum w uszach</b>									
C208, część 2. (dane NIH)	120 tyg.	3 (3,8)	79	11 (13,6)	81	0,25 (0,07; 0,94)	-0,10 (-0,18; -0,01)	NNT=10 (6; 100)	TAK
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>									
<b>Krwioplucie</b>									
C208, część 1. (Diacon 2009)	8 tyg.	3 (13,0)	23	4 (16,7)	24	0,75 (0,15; 3,79)	-0,04 (-0,24; 0,17)	n/d	NIE
C208, część 1. (dane NIH)	104 tyg.								
C208, część 2. (Diacon 2014)	120 tyg.	16 (20,3)	79	14 (17,3)	81	1,22 (0,55; 2,69)	0,03 (-0,09; 0,15)	n/d	NIE
C208, część 2. (dane NIH)		15 (19,0)	79	13 (16,0)	81	0,89 (0,31; 2,57)	0,03 (-0,09; 0,15)	n/d	NIE
<b>Ból opłucnowy</b>									
C208, część 1. (Diacon 2009)	8 tyg.	2 (8,7)	23	0 (0,0)	24	8,08 (0,49; 133,21)	0,09 (-0,05; 0,22)	n/d	NIE
C208, część 1. (dane NIH)	104 tyg.								
C208, część 2. (dane NIH)	120 tyg.	2 (2,5)	79	5 (6,2)	81	0,39 (0,07; 2,10)	-0,04 (-0,10; 0,03)	n/d	NIE
<b>Ból w klatce piersiowej</b>									
C208, część 1. (Diacon 2009)	8 tyg.	2 (8,7)	23	4 (16,7)	24	0,48 (0,08; 2,89)	-0,08 (-0,27; 0,11)	n/d	NIE
<b>Niekardiologiczny ból w klatce piersiowej</b>									
C208, część 1. (Diacon 2012)	96 tyg.	1 (4,3)	23	4 (16,7)	24	0,23 (0,02; 2,21)	-0,12 (-0,29; 0,05)	n/d	NIE



Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	BED		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
<b>Ból gardła i krtani</b>									
C208, część 1. (Diacon 2009)	8 tyg.	1 (4,3)	23	2 (8,3)	24	0,5 (0,04; 5,92)	-0,04 (-0,18; 0,10)	n/d	NIE
C208, część 1. (dane NIH)	104 tyg.								
C208, część 2. (dane NIH)	120 tyg.	1 (1,3)	79	4 (4,9)	81	0,25 (0,03; 2,26)	-0,04 (-0,09; 0,02)	n/d	NIE
<b>Duszności</b>									
C208, część 1. (dane NIH)	104 tyg.	0 (0,0)	23	1 (4,2)	24	0,14 (0,003; 7,12)	-0,04 (-0,15; 0,07)	n/d	NIE
C208, część 2. (dane NIH)	120 tyg.	3 (3,8)	79	6 (7,4)	81	0,49 (0,12; 2,05)	-0,04 (-0,11; 0,03)	n/d	NIE
<b>Duszność wysiłkowa</b>									
C208, część 2. (dane NIH)	120 tyg.	4 (5,1)	79	0 (0,0)	81	7,88 (1,09; 57,01)	0,05 (-0,003; 0,10)	n/d	NIE
<b>Kaszel</b>									
C208, część 2. (dane NIH)	120 tyg.	7 (8,9)	79	8 (9,9)	81	0,89 (0,31; 2,57)	-0,01 (-0,10; 0,08)	n/d	NIE
<b>Wodnisty wyciek z nosa</b>									
C208, część 2. (dane NIH)	120 tyg.	4 (5,1)	79	0 (0,0)	81	7,88 (1,09; 57,01)	0,05 (-0,003; 0,10)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>									
<b>Nudności</b>									
C208, część 1. (Diacon 2009)	8 tyg.	6 (26,1)	23	1 (4,2)	24	8,12 (0,89; 73,84)	0,22 (0,02; 0,42)	NNH=4 (2; 50)	TAK
C208, część 1. (dane NIH)	104 tyg.								
C208, część 1. (Diacon 2012)	96 tyg.	6 (26,1)	23	0 (0,0)	24	9,9 (1,82; 53,95)	0,26 (0,07; 0,45)	NNH=3 (2; 14)	TAK
C208, część 2. (Diacon 2014)	120 tyg.	32 (40,5)	79	30 (37,0)	81	1,16 (0,61; 2,19)	0,03 (-0,12; 0,19)	n/d	NIE
<b>Biegunka</b>									
C208, część 1. (Diacon 2009)	8 tyg.	3 (13,0)	23	1 (4,2)	24	3,45 (0,33; 35,86)	0,09 (-0,07; 0,25)	n/d	NIE
C208, część 1. (dane NIH)	104 tyg.								
C208, część 2. (dane NIH)	120 tyg.	5 (6,3)	79	15 (18,5)	81	0,3 (0,10; 0,86)	-0,12 (-0,22; -0,02)	NNT=9 (5; 50)	TAK
<b>Wymioty</b>									
C208, część 1. (Diacon 2009)	8 tyg.	1 (4,3)	23	2 (8,3)	24	0,5 (0,04; 5,92)	-0,04 (-0,18; 0,10)	n/d	NIE
C208, część 1. (dane NIH)	104 tyg.	1 (4,3)	23	3 (12,5)	24	0,32 (0,03; 3,31)	-0,08 (-0,24; 0,07)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	BED		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
C208, część 2. (Diacon 2014)	120 tyg.	23 (29,1)	79	22 (27,2)	81	1,1 (0,55; 2,19)	0,02 (-0,12; 0,16)	n/d	NIE
<b>Ból brzucha</b>									
C208, część 1. (Diacon 2009)	8 tyg.	0 (0,0)	23	2 (8,3)	24	0,14 (0,01; 2,23)	-0,08 (-0,21; 0,05)	n/d	NIE
C208, część 1. (dane NIH)	104 tyg.								
C208, część 2. (dane NIH)	120 tyg.	6 (7,6)	79	6 (7,4)	81	1,03 (0,32; 3,33)	0,002 (-0,08; 0,08)	n/d	NIE
<b>Ból w nadbrzuszu</b>									
C208, część 1. (dane NIH)	104 tyg.	1 (4,3)	23	1 (4,2)	24	1,05 (0,06; 17,76)	0,002 (-0,11; 0,12)	n/d	NIE
C208, część 2. (dane NIH)	120 tyg.	10 (12,7)	79	8 (9,9)	81	1,32 (0,49; 3,55)	0,03 (-0,07; 0,13)	n/d	NIE
<b>Zaparcia</b>									
C208, część 1. (dane NIH)	104 tyg.	1 (4,3)	23	1 (4,2)	24	1,05 (0,06; 17,76)	0,002 (-0,11; 0,12)	n/d	NIE
C208, część 2. (dane NIH)	120 tyg.	4 (5,1)	79	0 (0,0)	81	7,88 (1,09; 57,01)	0,05 (-0,003; 0,10)	n/d	NIE
<b>Dyspepsja</b>									
C208, część 1. (dane NIH)	104 tyg.	1 (4,3)	23	1 (4,2)	24	1,05 (0,06; 17,76)	0,002 (-0,11; 0,12)	n/d	NIE
C208, część 2. (dane NIH)	120 tyg.	4 (5,1)	79	12 (14,8)	81	0,31 (0,09; 1,00)	-0,10 (-0,19; -0,01)	NNT=10 (6; 100)	TAK
<b>Nieżyt żołądka</b>									
C208, część 2. (dane NIH)	120 tyg.	9 (11,4)	79	16 (19,8)	81	0,52 (0,22; 1,26)	-0,08 (-0,20; 0,03)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>									
<b>Trądzik</b>									
C208, część 1. (dane NIH)	104 tyg.	1 (4,3)	23	2 (8,3)	24	0,5 (0,04; 5,92)	-0,04 (-0,18; 0,10)	n/d	NIE
C208, część 1. (Diacon 2012)	96 tyg.	2 (8,7)	23	4 (16,7)	24	0,48 (0,08; 2,89)	-0,08 (-0,27; 0,11)	n/d	NIE
C208, część 2. (dane NIH)	120 tyg.	0 (0,0)	79	2 (2,5)	81	0,14 (0,01; 2,21)	-0,02 (-0,07; 0,02)	n/d	NIE
<b>Wysypka</b>									
C208, część 1. (Diacon 2009)	8 tyg.	2 (8,7)	23	4 (16,7)	24	0,48 (0,08; 2,89)	-0,08 (-0,27; 0,11)	n/d	NIE
C208, część 1. (dane NIH)	104 tyg.								
C208, część 2. (dane NIH)	120 tyg.	6 (7,6)	79	4 (4,9)	81	1,58 (0,43; 5,83)	0,03 (-0,05; 0,10)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	BED		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
<b>Świąd</b>									
C208, część 1. (Diacon 2009)	8 tyg.	2 (8,7)	23	2 (8,3)	24	1,05 (0,13; 8,13)	0,004 (-0,16; 0,16)	n/d	NIE
C208, część 1. (dane NIH)	104 tyg.								
C208, część 2. (dane NIH)	120 tyg.	11 (13,9)	79	15 (18,5)	81	0,71 (0,30; 1,66)	-0,05 (-0,16; 0,07)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>									
<b>Ból stawów</b>									
C208, część 1. (Diacon 2009)	8 tyg.	4 (17,4)	23	3 (12,5)	24	1,47 (0,29; 7,45)	0,05 (-0,15; 0,25)	n/d	NIE
C208, część 1. (dane NIH)	104 tyg.								
C208, część 2. (Diacon 2014)	120 tyg.	29 (36,7)	79	22 (27,2)	81	1,56 (0,80; 3,04)	0,10 (-0,05; 0,24)	n/d	NIE
<b>Ból kończyn</b>									
C208, część 1. (Diacon 2009)	8 tyg.	2 (8,7)	23	4 (16,7)	24	0,48 (0,08; 2,89)	-0,08 (-0,27; 0,11)	n/d	NIE
C208, część 1. (dane NIH)	104 tyg.								
C208, część 1. (Diacon 2012)	96 tyg.	4 (17,4)	23	3 (12,5)	24	1,47 (0,29; 7,45)	0,05 (-0,15; 0,25)	n/d	NIE
C208, część 2. (dane NIH)	120 tyg.	2 (2,5)	79	3 (3,7)	81	0,68 (0,11; 4,15)	-0,01 (-0,07; 0,04)	n/d	NIE
<b>Ból pleców</b>									
C208, część 1. (Diacon 2009)	8 tyg.	0 (0,0)	23	3 (12,5)	24	0,13 (0,01; 1,31)	-0,13 (-0,27; 0,02)	n/d	NIE
C208, część 1. (dane NIH)	104 tyg.								
C208, część 2. (dane NIH)	120 tyg.	9 (11,4)	79	8 (9,9)	81	1,17 (0,43; 3,21)	0,02 (-0,08; 0,11)	n/d	NIE
<b>Ból mięśniowo-szkieletowe</b>									
C208, część 1. (dane NIH)	104 tyg.	1 (4,3)	23	0 (0,0)	24	7,72 (0,15; 389,28)	0,04 (-0,07; 0,15)	n/d	NIE
C208, część 2. (dane NIH)	120 tyg.	4 (5,1)	79	4 (4,9)	81	1,03 (0,25; 4,26)	0,001 (-0,07; 0,07)	n/d	NIE
<b>Ból mięśni</b>									
C208, część 1. (dane NIH)	104 tyg.	0 (0,0)	23	1 (4,2)	24	0,14 (0,003; 7,12)	-0,04 (-0,15; 0,07)	n/d	NIE
C208, część 2. (dane NIH)	120 tyg.	6 (7,6)	79	7 (8,6)	81	0,87 (0,28; 2,71)	-0,01 (-0,10; 0,07)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	BED		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>									
C208, część 1. (Diacon 2009)	8 tyg.	1 (4,3)	23	3 (12,5)	24	0,32 (0,03; 3,31)	-0,08 (-0,24; 0,07)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>									
<b>Ból w klatce piersiowej</b>									
C208, część 1. (dane NIH)	104 tyg.	0 (0,0)	23	2 (8,3)	24	0,14 (0,01; 2,23)	-0,08 (-0,21; 0,05)	n/d	NIE
C208, część 2. (dane NIH)	120 tyg.	10 (12,7)	79	8 (9,9)	81	1,32 (0,49; 3,55)	0,03 (-0,07; 0,13)	n/d	NIE
<b>Niekardiologiczny ból w klatce piersiowej</b>									
C208, część 1. (dane NIH)	104 tyg.	2 (8,7)	23	2 (8,3)	24	1,05 (0,13; 8,13)	0,004 (-0,16; 0,16)	n/d	NIE
C208, część 2. (dane NIH)	120 tyg.	2 (2,5)	79	0 (0,0)	81	7,68 (0,48; 123,83)	0,03 (-0,02; 0,07)	n/d	NIE
<b>Gorączka</b>									
C208, część 1. (dane NIH)	104 tyg.	0 (0,0)	23	1 (4,2)	24	0,14 (0,003; 7,12)	-0,04 (-0,15; 0,07)	n/d	NIE
C208, część 2. (dane NIH)	120 tyg.	8 (10,1)	79	7 (8,6)	81	1,19 (0,41; 3,46)	0,01 (-0,08; 0,11)	n/d	NIE
<b>Zmęczenie</b>									
C208, część 2. (dane NIH)	120 tyg.	6 (7,6)	79	1 (1,2)	81	6,58 (0,77; 55,92)	0,06 (0,0004; 0,13)	NNH=16 (7; 2500)	TAK
<b>Ból w miejscu podania</b>									
C208, część 2. (dane NIH)	120 tyg.	9 (11,4)	79	10 (12,3)	81	0,91 (0,35; 2,38)	-0,01 (-0,11; 0,09)	n/d	NIE
<b>Ból</b>									
C208, część 2. (dane NIH)	120 tyg.	2 (2,5)	79	6 (7,4)	81	0,32 (0,06; 1,66)	-0,05 (-0,12; 0,02)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych</b>									
<b>Wzrost stężenia kwasu moczowego we krwi</b>									
C208, część 1. (dane NIH)	104 tyg.	1 (4,3)	23	2 (8,3)	24	0,5 (0,04; 5,92)	-0,04 (-0,18; 0,10)	n/d	NIE
C208, część 2. (dane NIH)	120 tyg.	5 (6,3)	79	3 (3,7)	81	1,76 (0,41; 7,61)	0,03 (-0,04; 0,09)	n/d	NIE
<b>Wzrost stężenia aminotransferazy alaninowej (AlAT)</b>									
C208, część 2. (dane NIH)	120 tyg.	4 (5,1)	79	1 (1,2)	81	4,27 (0,47; 39,04)	0,04 (-0,02; 0,09)	n/d	NIE
<b>Wzrost stężenia aminotransferazy asparaginianowej (AspAT)</b>									
C208, część 2. (dane NIH)	120 tyg.	5 (6,3)	79	2 (2,5)	81	2,67 (0,50; 14,18)	0,04 (-0,02; 0,10)	n/d	NIE
<b>Wzrost stężenia transaminaz</b>									
C208, część 2. (dane NIH)	120 tyg.	5 (6,3)	79	0 (0,0)	81	7,99 (1,35; 47,15)	0,06 (0,01; 0,12)	NNH=16 (8; 100)	TAK

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	BED		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
<b>Spadek masy ciała</b>									
C208, część 2. (dane NIH)	120 tyg.	3 (3,8)	79	5 (6,2)	81	0,6 (0,14; 2,60)	-0,02 (-0,09; 0,04)	n/d	NIE

\*dane dla 96 tyg. od momentu zakończeniu fazy zaślepionej badania (8 tyg.) do końca okresu obserwacji (104 tyg.);

\*\*dane dla zdarzeń, które raportowane były u co najmniej 5% chorych biorących udział w 1 i 2 części badania;

Źródło: opracowanie własne

## 8.13. Podsumowanie oceny bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo bedakiliny podawanej w skojarzeniu ze standardową terapią przeciwgruźliczą w leczeniu MDR-TB w porównaniu z placebo z tą terapią zostało ocenione na podstawie badania randomizowanego, podwójnie zaślepionego C208 (część 1. i część 2.).

Kwalifikacji działań niepożądanych do poszczególnych kategorii zaburzeń dokonano zgodnie z klasyfikacją MedDRA.

Jakość i wagę danych opublikowanych w badaniach włączonych do analizy bezpieczeństwa stosowania bedakiliny względem placebo oceniono według zaleceń GRADE [11].

Jakość wyników punktów końcowych dla 8- i 96-tygodniowego okresu obserwacji (publikacje *Diacon 2009* i *Diacon 2012*) oceniono na wysoką, ponieważ pochodziły wyłącznie z publikacji, podobnie jak dane dla 120 tygodni z publikacji *Diacon 2014*. Natomiast jakość pozostałych wyników została oceniona jako średnia, gdyż nie zostały one opublikowane i pochodzą ze strony NIH lub z raportu EMA. Jak opisano w rozdziale 8.10, w metodyce badania C208, w części 1. oraz w części 2. nie odnotowano żadnych poważnych ograniczeń.

Waga wszystkich istotnych klinicznie punktów końcowych została określona jako krytyczna (ciężkie zdarzenia niepożądane oraz zgony), ponieważ mają one kluczowe znaczenie we wnioskowaniu o profilu bezpieczeństwa leku. Waga pozostałych punktów (zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane inne niż ciężkie) została określona jako wysoka.

Analiza wyników badania C208 wykazała, że w grupie BED istotnie częściej raportowano zgony w porównaniu do grupy PLC w czasie 120 tygodni trwania leczenia, jednakże różnicy tej nie odnotowano w czasie 96 tygodni obserwacji po 8-tygodniowym podawaniu BED. Analiza uwzględniająca również zgony chorych, którzy przedwcześnie przegrali udział w badaniu, wykazała istotną statystycznie różnicę na niekorzyść BED. Zgony nie były jednak związane z leczeniem BED.

---

Z przeprowadzonej analizy wynika także, że biorąc pod uwagę wszystkie zdarzenia niepożądane raportowane podczas 24-tygodniowego okresu leczenia w części 2. badania C208 istotnie częściej raportowano u chorych stosujących BED zaburzenia układu nerwowego ogółem, w tym również ból głowy, natomiast znamienne statystycznie rzadziej występował szum w uszach oraz biegunka w porównaniu do grupy przyjmującej placebo.

Wykazano, że w grupie badanej istotnie częściej występowały ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem po 24-tygodniowym leczeniu BED w porównaniu do grupy kontrolnej, jednakże tej różnicy nie obserwowano po 120. tygodniach trwania badania. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w występowaniu poszczególnych ciężkich zdarzeń niepożądanych.

Na podstawie analizy stwierdzono istotnie rzadsze występowanie infekcji wirusowych, szumu w uszach, biegunki oraz dyspepsji (jako innych niż ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem) w grupie badanej, w porównaniu do grupy kontrolnej.

Jednakże zaobserwowano większą częstość występowania zdarzeń w grupie bedakiliny w przypadku następujących, innych niż ciężkie zdarzeń niepożądanych: zmęczenie, zapalenie nosogardzieli oraz wzrost stężenia transaminaz raportowane w 120-tygodniowym okresie trwania badania, a także nudności raportowane podczas 8., 96. i 104-tygodniowego okresu obserwacji (istotnych różnic w częstości występowania zapalenia nosogardzieli nie obserwowano po 104 tygodniach obserwacji, natomiast istotnej różnicy w występowaniu nudności nie obserwowano w przypadku okresu obserwacji wynoszącego 120 tygodni).

Należy mieć na uwadze, że najbardziej istotne są wyniki dla okresu leczenia bedakiliną/placebo w skojarzeniu ze standardowym schematem leków (8 tyg. dla części 1. i 24 tygodnie dla części 2. badania C208). Wyniki dla dłuższych okresów obserwacji dotyczą przyjmowania przez chorych jedynie schematu podstawowego, i nie jest wiadome, w jakim stopniu odzwierciedlają one profil bezpieczeństwa bedakiliny/placebo.

Podsumowując, na podstawie danych z badania C208 można przypuszczać, że profile bezpieczeństwa BED w skojarzeniu z terapią podstawową i standardowego sposobu leczenia gruźlicy wielolekoopornej są porównywalne (dodanie BED do schematu standardowego nie pogarsza bezpieczeństwa terapii).

W poniższej tabeli przedstawiono zbiorcze zestawienie wyników dotyczących bezpieczeństwa BED vs PLC. Ze względu na fakt, iż w badaniach raportowano wiele zdarzeń niepożądanych, a jednocześnie dla większości z nich nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami, dla zachowania przejrzystości tabeli nieistotne statystycznie wyniki określono jedynie opisowo.

---

---

Podsumowanie zostało przedstawione poniżej w tabeli.

---

Tabela

Podsumowanie bezpieczeństwa dla porównania bedakiliny względem placebo w badaniu C208 (część 1. i część 2.)

30.

Punkt końcowy, okres obserwacji		Parametr istotnie statystycznie korzystny dla BED (przewaga BED)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla BED (przewaga PLC)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		OR (95% CI)	RD (95% CI) NNT (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI) NNH (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
<b>Zgony</b>									
Zgony	96 tyg.	n/d	n/d	n/d	n/d	Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.		Wysoka	Krytyczna
	120 tyg.	n/d	n/d	6,58 (0,77; 55,92)	RD=0,06 (0,0004; 0,13) NNH=16 (7; 2500)	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
Zgony - wszyscy chorzy razem z utraconymi z badania	104 tyg.	n/d	n/d	n/d	n/d	Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.		Średnia	Krytyczna
	120 tyg.	n/d	n/d	5,72 (1,21; 27,03)	RD=0,10 (0,02; 0,18) NNH=10 (5; 50)	n/d	n/d	Średnia	Krytyczna
<b>Zdarzenia niepożądane</b>									
Zdarzenia niepożądane ogółem	8 tyg.					Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.		Średnia	Wysoka
	24 tyg.	n/d	n/d	n/d	n/d				
	120 tyg.							Wysoka	



Punkt końcowy, okres obserwacji		Parametr istotnie statystycznie korzystny dla BED (przewaga BED)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla BED (przewaga PLC)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		OR (95% CI)	RD (95% CI) NNT (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI) NNH (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
Zdarzenia niepożądane: w co najmniej 3. stopniu nasilenia; prawdopodobnie związane ze stosowaniem BED/PLC	8 tyg.	n/d	n/d	n/d	n/d	Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.		Średnia	Wysoka
Zdarzenia niepożądane: w co najmniej 3. stopniu nasilenia, prowadzące do całkowitego przerwania terapii BED/PLC; prowadzące do przejściowego przerwania terapii BED/PLC; prawdopodobnie związane ze stosowaniem BED/PLC	24 tyg.	n/d	n/d	n/d	n/d	Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.		Średnia	Wysoka
Zdarzenia niepożądane: w co najmniej 3. stopniu nasilenia; prawdopodobnie związane ze stosowaniem BED/PLC; prowadzące do całkowitego przerwania terapii BED/PLC	120 tyg.	n/d	n/d	n/d	n/d	Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.		Wysoka	Wysoka
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>									
Ogółem	24 tyg.	n/d	n/d	n/d	n/d	Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.		Średnia	Wysoka
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>									
Ogółem	24 tyg.	n/d	n/d	n/d	n/d	Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.		Średnia	Wysoka

Punkt końcowy, okres obserwacji		Parametr istotnie statystycznie korzystny dla BED (przewaga BED)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla BED (przewaga PLC)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		OR (95% CI)	RD (95% CI) NNT (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI) NNH (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>									
Ogółem, hiperurykemia, spadek łaknienia	24 tyg.	n/d	n/d	n/d	n/d	Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.		Średnia	Wysoka
<b>Zaburzenia psychiczne</b>									
Ogółem, bezsenność	24 tyg.	n/d	n/d	n/d	n/d	Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.		Średnia	Wysoka
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>									
Ogółem	24 tyg.	n/d	n/d	1,95 (1,00; 3,80)	RD=0,15 (0,002; 0,29) NNH=6 (3; 500)	n/d	n/d	Średnia	Wysoka
Ból głowy	24 tyg.	n/d	n/d	2,74 (1,20; 6,25)	RD=0,16 (0,03; 0,28) NNH=6 (3; 33)	n/d	n/d	Średnia	Wysoka
Zawroty głowy (ang. <i>dizziness</i> )	24 tyg.	n/d	n/d	n/d	n/d	Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.		Średnia	Wysoka
<b>Zaburzenia w obrębie oka</b>									
Ogółem	24 tyg.	n/d	n/d	n/d	n/d	Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.		Średnia	Wysoka

Punkt końcowy, okres obserwacji		Parametr istotnie statystycznie korzystny dla BED (przewaga BED)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla BED (przewaga PLC)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		OR (95% CI)	RD (95% CI) NNT (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI) NNH (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
<b>Zaburzenia w obrębie ucha i błędnika</b>									
Szum w uszach	24 tyg.	0,18 (0,04; 0,87)	RD=-0,10 (-0,18; -0,02) NNT=10 (6; 50)	n/d	n/d	n/d	n/d	Średnia	Wysoka
Ogółem, głuchota przewodzeniowa	24 tyg.	n/d	n/d	n/d	n/d	Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.		Średnia	Wysoka
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>									
Ogółem, krwioplucie	24 tyg.	n/d	n/d	n/d	n/d	Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.		Średnia	Wysoka
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>									
Biegunka	24 tyg.	0,25 (0,07; 0,94)	RD=-0,10 (-0,18; -0,01) NNT=10 (6; 100)	n/d	n/d	n/d	n/d	Średnia	Wysoka
Ogółem, nudności, wymioty, zapalenie błony śluzowej żołądka, ból w nadbrzuszu	24 tyg.	n/d	n/d	n/d	n/d	Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.		Średnia	Wysoka
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>									
Ogółem, świąd	24 tyg.	n/d	n/d	n/d	n/d	Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.		Średnia	Wysoka

Punkt końcowy, okres obserwacji		Parametr istotnie statystycznie korzystny dla BED (przewaga BED)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla BED (przewaga PLC)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		OR (95% CI)	RD (95% CI) NNT (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI) NNH (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>									
Ogółem, ból stawów	24 tyg.	n/d	n/d	n/d	n/d	Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.		Średnia	Wysoka
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>									
Ogółem, ból w klatce piersiowej	24 tyg.	n/d	n/d	n/d	n/d	Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.		Średnia	Wysoka
<b>Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych</b>									
Ogółem	24 tyg.	n/d	n/d	n/d	n/d	Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.		Średnia	Wysoka
Zaburzenia w wynikach diagnostycznych: w co najmniej 3. stopniu nasilenia, związane ze stosowaniem BED/PLC	120 tyg.	n/d	n/d	n/d	n/d	Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.		Wysoka	Wysoka
<b>Ciężkie zdarzenia niepożądane</b>									
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	24 tyg.	n/d	n/d	6,58 (0,77; 55,92)	RD=0,06 (0,0004; 0,13) NNH=16 (7; 2500)	n/d	n/d	Średnia	Krytyczna
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	8 tyg.	n/d	n/d	n/d	n/d	Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.		Wysoka	Krytyczna
	120 tyg.								

Punkt końcowy, okres obserwacji		Parametr istotnie statystycznie korzystny dla BED (przewaga BED)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla BED (przewaga PLC)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		OR (95% CI)	RD (95% CI) NNT (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI) NNH (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
Ciężkie zdarzenia niepożądane w 4. stopniu nasilenia: zaburzenia metabolizmu i odżywiania (kwasica ketonowa), zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (odma płucna)	8 tyg.	n/d	n/d	n/d	n/d	Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.		Wysoka	Krytyczna
	104 tyg.							Średnia	
Pozostałe ciężkie zdarzenia: zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, zaburzenia metabolizmu i odżywiania	8 tyg.	n/d	n/d	n/d	n/d	Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.		Średnia	Krytyczna
Pozostałe ciężkie zdarzenia: zakażenia i zarażenia pasożytnicze, zaburzenia krwi i układu chłonnego, zaburzenia psychiczne, zaburzenia ucha i błędnika, zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, ciąża, połóg i okres okołoporodowy	24 tyg.	n/d	n/d	n/d	n/d	Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.		Średnia	Krytyczna

Punkt końcowy, okres obserwacji		Parametr istotnie statystycznie korzystny dla BED (przewaga BED)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla BED (przewaga PLC)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		OR (95% CI)	RD (95% CI) NNT (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI) NNH (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
Pozostałe ciężkie zdarzenia: zakażenia i zarażenia pasożytnicze, zaburzenia krwi i układu chłonnego, zaburzenia układu immunologicznego, zaburzenia psychiczne, zaburzenia układu nerwowego, zaburzenia ucha i błędnika, zaburzenia układu oddechowego, kłatki piersiowej i śródpiersia, zaburzenia żołądka i jelit, ciąża, połóg i okres okołoporodowy, urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach, procedury medyczne i chirurgiczne	120 tyg.	n/d	n/d	n/d	n/d	Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.		Średnia	Krytyczna
	<b>Inne niż ciężkie zdarzenia niepożądane</b>								
Inne niż ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	104 tyg.	n/d	n/d	n/d	n/d	Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.	Wysoka	Średnia	Wysoka
	120 tyg.								
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>									
Infekcje wirusowe	96 tyg.	0,12 (0,02; 0,73)	RD=-0,21 (-0,38; -0,04) NNT=-4 (-24; -2)	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Wysoka

Punkt końcowy, okres obserwacji		Parametr istotnie statystycznie korzystny dla BED (przewaga BED)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla BED (przewaga PLC)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		OR (95% CI)	RD (95% CI) NNT (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI) NNH (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
Zapalenie nosogardzieli	120 tyg.	n/d	n/d	3,11 (0,95; 10,24)	RD=0,09 (0,0001; 0,18) NNH=1 (5; 10000)	n/d	n/d	Średnia	Wysoka
Grypa, zapalenie gardła	104 tyg.	n/d	n/d	n/d	n/d	Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.	Średnia	Wysoka	
	120 tyg.								Średnia
Infekcje	8 tyg.								
Zapalenie nosogardzieli	104 tyg.								
Zapalenie dróg moczowych	120 tyg.								Średnia
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>									
Niedokrwistość	120 tyg.	n/d	n/d	n/d	n/d	Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.	Średnia	Wysoka	
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>									
Anoreksja, hipokaliemia	104 tyg.	n/d	n/d	n/d	n/d	Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.	Średnia	Wysoka	
	120 tyg.						Średnia		

Punkt końcowy, okres obserwacji		Parametr istotnie statystycznie korzystny dla BED (przewaga BED)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla BED (przewaga PLC)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		OR (95% CI)	RD (95% CI) NNT (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI) NNH (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
Hiperurykemia	8 tyg.							Wysoka	
	104 tyg.							Średnia	
	120 tyg.							Wysoka	
<b>Zaburzenia psychiczne</b>									
Bezsennaść	104 tyg.	n/d	n/d	n/d	n/d	Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.		Średnia	Wysoka
	120 tyg.							Średnia	
Depresja	120 tyg.							Średnia	
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>									
Zawroty głowy, ból głowy	8 tyg.	n/d	n/d	n/d	n/d	Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.		Wysoka	Wysoka
	104 tyg.							Średnia	
	120 tyg.							Wysoka	
Neuropatie obwodowe, parestezja	120 tyg.							Średnia	



Punkt końcowy, okres obserwacji		Parametr istotnie statystycznie korzystny dla BED (przewaga BED)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla BED (przewaga PLC)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		OR (95% CI)	RD (95% CI) NNT (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI) NNH (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
<b>Zaburzenia w obrębie oka</b>									
Zaburzenia w obrębie oka ogółem	8 tyg.	n/d	n/d	n/d	n/d	Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.	Wysoka	Wysoka	
Zmniejszona ostrość widzenia	120 tyg.						Średnia		
<b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>									
Szum w uszach	120 tyg.	0,25 (0,07; 0,94)	RD=-0,10 (-0,18; -0,01) NNT=-10 (-100; -6)	n/d	n/d	n/d	n/d	Średnia	Wysoka
Głuchota	104 tyg.	n/d	n/d	n/d	n/d	Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.	Średnia	Wysoka	
	120 tyg.						Średnia		
Głuchota jednostronna	8 tyg.						Wysoka		
	120 tyg.						Średnia		
Głuchota obustronna	8 tyg.						Wysoka		
	96 tyg.						Wysoka		
	104 tyg.						Średnia		
	120 tyg.						Średnia		

Punkt końcowy, okres obserwacji		Parametr istotnie statystycznie korzystny dla BED (przewaga BED)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla BED (przewaga PLC)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		OR (95% CI)	RD (95% CI) NNT (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI) NNH (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
Ból ucha	120 tyg.							Średnia	
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>									
Krwioplucie, ból opłucnowy,, ból gardła i krtani	8 tyg.	n/d	n/d	n/d	n/d	Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.	Wysoka	Wysoka	
	104 tyg.						Średnia		
	120 tyg.						Wysoka		
Ból w klatce piersiowej, niekardiologiczny ból w klatce piersiowej	8 tyg.						Wysoka		
Duszności	104 tyg.						Średnia		
	120 tyg.						Średnia		
Niekardiologiczny ból w klatce piersiowej	96 tyg.						Wysoka		
Kaszel, duszność wysiłkowa, wodnisty wyciek z nosa	120 tyg.						Średnia		

Punkt końcowy, okres obserwacji		Parametr istotnie statystycznie korzystny dla BED (przewaga BED)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla BED (przewaga PLC)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		OR (95% CI)	RD (95% CI) NNT (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI) NNH (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>									
Biegunka	120 tyg.	0,30 (0,10; 0,86)	RD=-0,12 (-0,22; -0,02) NNT=-9 (-50; -5)	n/d	n/d	n/d	n/d	Średnia	Wysoka
Dyspepsja	120 tyg.	0,31 (0,09; 1,00)	RD=-0,10 (-0,19; -0,01) NNT=-10 (-100; -6)	n/d	n/d	n/d	n/d	Średnia	Wysoka
Nudności	8 tyg.	n/d	n/d	8,12 (0,89; 73,84)	RD=0,22 (0,02; 0,42) NNH=4 (2; 50)	n/d	n/d	Wysoka	Wysoka
	104 tyg.							Średnia	
	96 tyg.	n/d	n/d	9,90 (1,82; 53,95)	RD=0,26 (0,07; 0,45) NNH=4 (3; 15)	n/d	n/d	Wysoka	Wysoka
Biegunka	8 tyg.	n/d	n/d	n/d	n/d	Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.	n/d	Wysoka	Wysoka
	104 tyg.							Średnia	
Ból w nadbrzuszu, zaparcia, dyspepsja	104 tyg.							Średnia	
	120 tyg.							Średnia	



Punkt końcowy, okres obserwacji		Parametr istotnie statystycznie korzystny dla BED (przewaga BED)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla BED (przewaga PLC)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		OR (95% CI)	RD (95% CI) NNT (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI) NNH (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>									
Wysypka, świąd	8 tyg.	n/d	n/d	n/d	n/d	Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.	Wysoka	Wysoka	
	104 tyg.						Średnia		
	120 tyg.						Średnia		
Trądzik	96 tyg.						Wysoka		
	104 tyg.						Średnia		
	120 tyg.						Średnia		
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>									
Ból mięśniowo-szkieletowy, ból mięśni	104 tyg.	n/d	n/d	n/d	n/d	Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.	Średnia	Wysoka	
	120 tyg.						Średnia		
Ból stawów, ból pleców, ból kończyn	8 tyg.						Wysoka		
	104 tyg.						Średnia		
	120 tyg.						Wysoka		
Ból kończyn	96 tyg.						Wysoka		

Punkt końcowy, okres obserwacji		Parametr istotnie statystycznie korzystny dla BED (przewaga BED)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla BED (przewaga PLC)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		OR (95% CI)	RD (95% CI) NNT (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI) NNH (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>									
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi ogółem	8 tyg.	n/d	n/d	n/d	n/d	Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.		Wysoka	Wysoka
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>									
Zmęczenie	120 tyg.	n/d	n/d	6,58 (0,77; 55,92)	RD=0,22 (0,02; 0,42) NNH=4 (2; 50)	n/d	n/d	Średnia	Wysoka
Ból w klatce piersiowej, niekardiologiczny ból w klatce piersiowej, gorączka	104 tyg.	n/d	n/d	n/d	n/d	Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.	Średnia	Wysoka	
	120 tyg.								
Ból w miejscu podania, ból	120 tyg.								
<b>Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych</b>									
Wzrost stężenia transaminaz	120 tyg.	n/d	n/d	7,99 (1,35; 47,15)	RD=0,06 (0,01; 0,12) NNH=16 (8; 100)	n/d	n/d	Średnia	Wysoka
	104 tyg.	n/d	n/d	n/d	n/d		Średnia	Wysoka	

Punkt końcowy, okres obserwacji		Parametr istotnie statystycznie korzystny dla BED (przewaga BED)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla BED (przewaga PLC)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		OR (95% CI)	RD (95% CI) NNT (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI) NNH (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
Wzrost stężenia kwasu moczowego we krwi	120 tyg.							Średnia	
Wzrost stężenia aminotransferazy alaninowej, wzrost stężenia aminotransferazy asparaginianowej, spadek masy ciała	120 tyg.					Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.		Średnia	

Źródło: opracowanie własne

## 8.14. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Dodatkowej oceny bezpieczeństwa bedakiliny dokonano na podstawie 2 badań jednoramiennych: badania retrospektywnego *Guglielmetti 2014* (ocena bezpieczeństwa praktycznego), badania eksperymentalnego, jednoramiennego *C209* oraz dokumentów odnalezionych w bazach dodatkowych (dane z Charakterystyki Produktu Leczniczego Sirturo® oraz dokument wydany przez FDA).

Jakość danych z obydwu badań klinicznych oceniono w skali GRADE jako bardzo niską ze względu na ich metodykę (badania jednoramiennie). Ciężkie zdarzenia niepożądane zostały określone jako punkty końcowe o wadze krytycznej, o kluczowym znaczeniu dla wnioskowania o profilu bezpieczeństwa. Natomiast wagę pozostałych punktów (zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane inne niż ciężkie) oceniono jako wysoką.

### 8.14.1. Badanie *Guglielmetti 2014* – ocena bezpieczeństwa praktycznego

Na podstawie badania *Guglielmetti 2014* dokonano oceny następujących punktów końcowych:

- ⊕ częstość występowania zgonów;
- ⊕ częstość występowania działań niepożądanych;
- ⊕ częstość występowania zdarzeń niepożądanych.

Całkowity czas trwania badania zawierał się w przedziale od stycznia 2011 do lutego 2014 roku. Czas trwania leczenia wynosił zaś 24 tyg. lub do momentu wyleczenia.

#### 8.14.1.1. Zgony

W badaniu *Guglielmetti 2014* odnotowano zgon u jednego chorego z powodu zaawansowanego nowotworu gardła i krtani. Chory ten był leczony bedakiliną jedynie przez 31 dni, po których przerwał terapię z uwagi na utrzymujące się wydłużenie odstępu QT. Pomimo krótkiego czasu trwania terapii zaobserwowano u niego wczesną konwersję posiewu płwociny oraz konwersję w wyniku rozmazu płwociny. Zgon nastąpił 4 miesiące po zakończeniu terapii BED oraz 9 miesięcy po rozpoczęciu leczenia gruźlicy.

Szczegółowe dane zostały zawarte w poniższej tabeli.



Tabela

31.

**Częstość występowania zgonu na podstawie badania *Guglielmetti 2014***

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	BED	
		n (%)	N
Zgony			
<i>Guglielmetti 2014</i>	24 tyg.*	1 (2,9)	35

\*całkowity czas trwania badania od stycznia 2011 do lutego 2014 roku (czas trwania leczenia – 24 tyg. lub do momentu wyleczenia)

Źródło: opracowanie własne

#### 8.14.1.2. Działania niepożądane

Większość działań niepożądanych raportowanych w badaniu *Guglielmetti 2014* miało charakter łagodny lub umiarkowany oraz ulegały spontanicznemu zanikowi.

Średnia skorygowanej wartości odstępu QT (mierzonej za pomocą wzoru Bazzeta) w czasie leczenia BED wzrosła o medianę równą 1,96 msec (zakres od -64 do 71) i wzrost ten był większy w grupie chorych przyjmujących równocześnie fluorochinolony (mediana: 4,9 msec) lub klofazyminę (mediana: 7,3 msec) w porównaniu do chorych, którzy nie otrzymywali żadnego z wymienionych leków (mediana: -5,3 msec), jednakże różnice między grupami nie były istotne statystycznie.

U 7 (20,0%) chorych raportowano wzrost wartości odstępu QT o co najmniej 60 msec w porównaniu do wartości wyjściowej. Natomiast u 3 (8,6%) chorych wartość odstępu QT wyniosła więcej niż 500 msec. Żadne z tych zdarzeń nie uznano za związane ze stosowaniem fluorochinolonów lub klofazyminy. U 2 (5,7%) chorych konieczne było przerwanie stosowania bedakiliny z uwagi na utrzymujące się wysokie wartości odstępu QT (jeden chory otrzymywał moksyflokscynę, drugi otrzymywał klofazyminę oraz amiodaron). W badaniu nie zaobserwowano żadnego przypadku występowania zaburzeń rytmu serca.

Łagodny wzrost poziomu enzymów wątrobowych (o co najmniej 2-krotność wartości wyjściowej) raportowano u 5 (14,3%) chorych. Wzrost o co najmniej 5-krotność wartości wyjściowej stężenia tych enzymów stwierdzono dodatkowo u 2 (5,7%) chorych, co uznano jako wynik równoczesnego stosowania leków o działaniu hepatotoksycznym (pirazynamid, fluorochinolony oraz PAS). Wzrost poziomu enzymów wątrobowych, z uwagi ich bezobjawowość, nie stanowił czynnika prowadzącego do przerwania stosowania BED. U obydwóch chorych, poziom AspAT oraz AlAT uległ podwyższeniu po 3 miesiącach terapii BED, jednakże uległ obniżeniu do wartości prawidłowych w kolejnym miesiącu.

U jednego chorego stwierdzono rozwarstwienie tętnicy wieńcowej podczas przezskórnej implantacji stentu tętnicy wieńcowej.

Szczegółowe dane zostały zawarte w poniższej tabeli.

**Tabela 32.**  
**Częstość występowania działań niepożądanych na podstawie badania Guglielmetti 2014**

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	BED	
		n (%)	N
<b>Zaburzenia serca</b>			
<b>Rozwarstwienie tętnicy wieńcowej</b>			
<i>Guglielmetti 2014</i>	24 tyg.*	1 (2,9)	35
<b>Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych</b>			
<b>Wydłużenie odstępu QT (&gt;500 msec)</b>			
<i>Guglielmetti 2014</i>	24 tyg.*	3 (8,6)	35
<b>Wydłużenie odstępu QT (&gt;500 msec) prowadzące do przerwania leczenia BED</b>			
<i>Guglielmetti 2014</i>	24 tyg.*	2 (5,7)	35
<b>Podwyższony poziom enzymów wątrobowych (<math>\geq 2</math>-krotność wartości wyjściowych)</b>			
<i>Guglielmetti 2014</i>	24 tyg.*	5 (14,3)	35
<b>Podwyższony poziom enzymów wątrobowych (<math>\geq 5</math>-krotność wartości wyjściowych)</b>			
<i>Guglielmetti 2014</i>	24 tyg.*	2 (5,7)	35

\*\*całkowity czas trwania badania od stycznia 2011 do lutego 2014 roku (czas trwania leczenia – 24 tyg. lub do momentu wyleczenia)

Źródło: opracowanie własne

### 8.14.1.3. Zdarzenia niepożądane

Ogółem odnotowano wystąpienie 80 zdarzeń niepożądanych u 35 chorych.

Dane zawarte zostały w poniższej tabeli.

**Tabela 33.**  
**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie badania Guglielmetti 2014**

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	BED	
		Liczba zdarzeń	N
<b>Zdarzenia niepożądane ogółem</b>			
<i>Guglielmetti 2014</i>	24 tyg.*	80	35

\*całkowity czas trwania badania od stycznia 2011 do lutego 2014 roku (czas trwania leczenia – 24 tyg. lub do momentu wyleczenia)

Źródło: opracowanie własne

## 8.14.2. Badanie C209

Na podstawie badania C209 oceniano następujące punkty końcowe:

- ⊕ częstość występowania zgonów;
- ⊕ częstość występowania zdarzeń niepożądanych;
- ⊕ częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych;
- ⊕ częstość występowania innych niż ciężkie zdarzeń niepożądanych.

W niniejszej analizie nie zostały przedstawione dane dotyczące występowania zdarzeń niepożądanych, które nie były raportowane u żadnego chorego z żadnej z grup (w danych źródłowych podano 0,0%).

### 8.14.2.1. Zgony

Według danych zawartych w raporcie EMA wszyscy chorzy ukończyli 24-tygodniowy okres przyjmowania BED, natomiast u 2 (0,9%) chorych w tym okresie zaobserwowano wystąpienie zdarzeń niepożądanych prowadzących w późniejszym czasie do zgonu.

Według dostępnych informacji (stan wiedzy na połowę lipca 2012 roku), spośród wszystkich chorych, którzy wzięli udział w badaniu i nie przerwali leczenia łącznie zmarło 12 osób. Dodatkowo odnotowano 4 zgony, u chorych, którzy przedwcześnie przerwali leczenie. Ogółem stwierdzono 16 zgonów raportowanych u wszystkich chorych, którzy rozpoczęli badanie C209. Wśród 16 zgonów 10 spowodowane było zaostrzeniem gruźlicy, natomiast 13 zgonów wystąpiło w znacznym odstępie czasowym od przyjęcia ostatniej dawki bedakiliny (powyżej miesiąca, lecz zazwyczaj okres ten był znacznie dłuższy). Występowanie zgonów w badaniu C209 rozkładało się w podobny sposób jak w badaniu C208.

Szczegółowe dane zostały zawarte w poniższej tabeli.

**Tabela 34.**  
**Częstość występowania zgonu na podstawie badania C209 (dane z raportu EMA)**

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	BED	
		n (%)	N
Zgony – wśród chorych, którzy nie przegrali udziału w badaniu			
C209 (dane z raportu EMA)	b/d*	12 (5,2)	233
Zgony - wszyscy chorzy z uwzględnieniem chorych utraconych z badania			
C209 (dane z raportu EMA)	b/d*	16 (6,9)	233

\*w raporcie EMA nie podano dokładnego okresu obserwacji (stan wiedzy na połowę lipca 2012r.)

Źródło: opracowanie własne

#### 8.14.2.2. Zdarzenia niepożądane

W raporcie EMA przedstawiono zdarzenia niepożądane, które wystąpiły w czasie 24 tygodni leczenia BED u więcej niż 10% chorych. Wśród 207 (88,8%) chorych, u których zaobserwowano zdarzenie niepożądane, u 44 (18,9%) chorych było to zdarzenie co najmniej 3. stopnia nasilenia. U 75 (32,2%) chorych stwierdzono, że zdarzenie niepożądane było prawdopodobnie związane ze stosowaniem BED.

Najczęściej obserwowano zaburzenia żołądka i jelit (30,9%), w tym najczęściej nudności (10,7%) i wymioty (8,6%) oraz zaburzenia mięśniowo-szkieletowe (24,0%), w tym najczęściej ból stawów (11,6%).

Szczegółowe dane zaprezentowano w poniższej tabeli.

**Tabela 35.**  
**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie badania C209 (dane z raportu EMA)**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	BED	
			n (%)	N
Zdarzenia niepożądane				
C209 (dane z raportu EMA)	Zdarzenia niepożądane ogółem	24 tyg.	207 (88,8)	233
	Zdarzenia niepożądane co najmniej 3. stopnia nasilenia		44 (18,9)	
	Zdarzenia niepożądane prowadzące do całkowitego przerwania terapii BED		6 (2,6)	
	Zdarzenia niepożądane prowadzące do przejściowego przerwania terapii BED		4 (1,7)	
	Zdarzenia niepożądane prawdopodobnie związane ze stosowaniem BED		75 (32,2)	

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	BED	
			n (%)	N
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>				
C209 (dane z raportu EMA)	Zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem	24 tyg.	44 (18,9)	233
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>				
C209 (dane z raportu EMA)	Zaburzenia krwi i układu chłonnego ogółem	24 tyg.	13 (5,6)	233
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>				
C209 (dane z raportu EMA)	Hiperurykemia	24 tyg.	32 (13,7)	233
	Spadek łaknienia		9 (3,9)	
<b>Zaburzenia psychiczne</b>				
C209 (dane z raportu EMA)	Zaburzenia psychiczne ogółem	24 tyg.	24 (10,3)	233
	Bezsenna		13 (5,6)	
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>				
C209 (dane z raportu EMA)	Zaburzenia układu nerwowego ogółem	24 tyg.	42 (18,0)	233
	Ból głowy		20 (8,6)	
	Zawroty głowy (ang. <i>dizziness</i> )		10 (4,3)	
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>				
C209 (dane z raportu EMA)	Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej ogółem	24 tyg.	45 (19,3)	233
	Świąd		14 (6,0)	
<b>Zaburzenia w obrębie oka</b>				
C209 (dane z raportu EMA)	Zaburzenia w obrębie oka ogółem	24 tyg.	26 (11,2)	233
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>				
C209 (dane z raportu EMA)	Zaburzenia żołądka i jelit ogółem	24 tyg.	72 (30,9)	233
	Nudności		25 (10,7)	
	Wymioty		20 (8,6)	
	Zapalenie żołądka		9 (3,9)	
	Biegunka		18 (7,7)	
	Ból w nadbrzuszu		3 (1,3)	
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>				
C209 (dane z raportu EMA)	Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej ogółem	24 tyg.	45 (19,3)	233
	Świąd		14 (6,0)	
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>				
	Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej ogółem	24 tyg.	56 (24,0)	233

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	BED	
			n (%)	N
C209 (dane z raportu EMA)	Ból stawów		27 (11,6)	
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>				
C209 (dane z raportu EMA)	Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania ogółem	24 tyg.	41 (17,6)	233

Źródło: opracowanie własne

### 8.14.2.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane

Ogółem w czasie 24 tygodni leczenia BED w skojarzeniu ze schematem podstawowym ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u 6,0% chorych, a po 120 tygodniach trwania badania u 11,6% chorych. Poszczególne zdarzenia obserwowano najczęściej u jednego lub dwóch chorych, co nie przekraczało 1% populacji badanej. Jedynym ciężkim zdarzeniem niepożądanym, które pojawiło się u 3 (1,3%) chorych była odma opłucnowa (po 96 tygodniach obserwacji).

W raporcie EMA podano, że raportowane ciężkie zdarzenia niepożądane prawdopodobnie nie były związane z leczeniem.

Dane zaprezentowano w poniższej tabeli.

**Tabela 36. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych na podstawie badania C209 (dane z raportu EMA oraz dane NIH)**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	BED	
			n (%)	N
<b>Ciężkie zdarzenia niepożądane</b>				
C209 (dane NIH)	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	24 tyg.	14 (6,0)	233
		120 tyg.	27 (11,6)	
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>				
C209 (dane z raportu EMA)	Zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem	24 tyg.	3 (1,3)	233
C209 (dane NIH)	Nieżyt żołądka i jelit	120 tyg.	1 (0,4)	
C209 (dane z raportu EMA)	Infekcja płuc	24 tyg.	1 (0,4)	
C209 (dane NIH)		120 tyg.	2 (0,9)	
C209 (dane z raportu EMA)	Zapalenie płuc	24 tyg.	1 (0,4)	

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	BED	
			n (%)	N
C209 (dane NIH)		120 tyg.	2 (0,9)	

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	BED	
			n (%)	N
C209 (dane z raportu EMA)	Gruźlica	24 tyg.	1 (0,4)	
C209 (dane NIH)		120 tyg.	2 (0,9)	
<b>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</b>				
C209 (dane NIH)	Rak podstawnokomórkowy	120 tyg.	1 (0,4)	233
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>				
C209 (dane z raportu EMA)	Zaburzenia metabolizmu i odżywiania ogółem	24 tyg.	3 (1,3)	233
C209 (dane z raportu EMA)	Spadek łaknienia		1 (0,4)	
C209 (dane NIH)		120 tyg.	1 (0,4)	
C209 (dane z raportu EMA)	Odwodnienie	24 tyg.	1 (0,4)	
C209 (dane NIH)		120 tyg.	1 (0,4)	
C209 (dane z raportu EMA)	Niekontrolowana cukrzyca	24 tyg.	1 (0,4)	
C209 (dane NIH)		120 tyg.	1 (0,4)	
C209 (dane z raportu EMA)	Hiponatremia	24 tyg.	1 (0,4)	
C209 (dane NIH)		120 tyg.	1 (0,4)	
<b>Zaburzenia psychiczne</b>				
C209 (dane z raportu EMA)	Zaburzenia psychiczne ogółem	24 tyg.	1 (0,4)	233
C209 (dane NIH)	Zaburzenia emocjonalne	120 tyg.	1 (0,4)	
C209 (dane z raportu EMA)	Halucynacje	24 tyg.	1 (0,4)	
C209 (dane NIH)		120 tyg.	1 (0,4)	
<b>Zaburzenia serca</b>				
C209 (dane NIH)	Niewydolność serca	120 tyg.	1 (0,4)	233
	Zastoinowa niewydolność serca		1 (0,4)	
	Serce płucne		1 (0,4)	
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>				
C209 (dane z raportu EMA)	Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem	24 tyg.	4 (1,7)	233
	Przewlekła obturacyjna choroba płuc		1 (0,4)	
C209 (dane NIH)			120 tyg.	
C209 (dane z raportu EMA)	Duszność	24 tyg.	1 (0,4)	
C209 (dane NIH)		120 tyg.	2 (0,9)	



Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	BED	
			n (%)	N
C209 (dane z raportu EMA)	Puchlina opłucnej z odmą	24 tyg.	1 (0,4)	
C209 (dane NIH)		120 tyg.	1 (0,4)	
C209 (dane z raportu EMA)	Odma opłucnowa	24 tyg.	1 (0,4)	
C209 (dane NIH)		120 tyg.	3 (1,3)	
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>				
C209 (dane z raportu EMA)	Zaburzenia żołądka i jelit ogółem	24 tyg.	1 (0,4)	233
C209 (dane NIH)	Porażenna niedrożność jelit	120 tyg.	1 (0,4)	
C209 (dane z raportu EMA)	Wymioty	24 tyg.	1 (0,4)	
C209 (dane NIH)		120 tyg.	1 (0,4)	
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>				
C209 (dane z raportu EMA)	Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych ogółem	24 tyg.	1 (0,4)	233
	Kamica żółciowa		1 (0,4)	
C209 (dane NIH)	Zaburzenia czynności wątroby	120 tyg.	1 (0,4)	
			120 tyg.	
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>				
C209 (dane z raportu EMA)	Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej ogółem	24 tyg.	1 (0,4)	233
	Ból kończyny			
C209 (dane NIH)		120 tyg.	1 (0,4)	
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>				
C209 (dane z raportu EMA)	Zaburzenia nerek i dróg moczowych ogółem	24 tyg.	1 (0,4)	233
	Zaburzenia czynności nerek			
C209 (dane NIH)	Zwężenie moczowodu	120 tyg.	1 (0,4)	
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>				
C209 (dane NIH)	Niepowodzenie leczenia	120 tyg.	1 (0,4)	233
<b>Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych</b>				
C209 (dane z raportu EMA)	Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych ogółem	24 tyg.	1 (0,4)	233
C209 (dane NIH)	Wahania poziomu glukozy we krwi	120 tyg.	1 (0,4)	
C209 (dane z raportu EMA)	Zespół wydłużonego odstępu QT na podstawie EKG	24 tyg.	1 (0,4)	
C209 (dane NIH)		120 tyg.	1 (0,4)	

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	BED	
			n (%)	N
<b>Procedury medyczne i chirurgiczne</b>				
<i>C209 (dane NIH)</i>	Zabiegi chirurgiczne	120 tyg.	1 (0,4)	233

Źródło: opracowanie własne

#### 8.14.2.4. Inne niż ciężkie zdarzenia niepożądane

Do analizy innych niż ciężkie zdarzeń niepożądanych badacze uwzględnili wszystkie zdarzenia niepożądane, które raportowane były u co najmniej 5% chorych biorących udział w badaniu w trakcie trwania badania (*dane NIH*). Inne niż ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u 60,5% chorych w trakcie 120 tygodni trwania badania. Większość raportowanych innych niż ciężkie zdarzeń niepożądanych wystąpiła u odsetka chorych mniejszego niż 10%. Natomiast większą częstość występowania zdarzeń dotyczyła wzrostu stężenia kwasu moczowego we krwi (13,7%), bólu stawów (12,5%) oraz nudności (11,2%).

Szczegółowe wyniki zamieszczono w poniższej tabeli.

**Tabela 37.**  
Częstość występowania innych niż ciężkie zdarzeń niepożądanych na podstawie badania *C209 (dane NIH)*

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	BED	
			n (%)	N
<b>Inne niż ciężkie zdarzenia niepożądane</b>				
<i>C209 (dane NIH)</i>	Inne niż ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	120 tyg.	141 (60,5)	233
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>				
<i>C209 (dane NIH)</i>	Zapalenie nosogardzieli	120 tyg.	13 (5,6)	233
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>				
<i>C209 (dane NIH)</i>	Hiperurykemia	120 tyg.	32 (13,7)	233
	Hipokaliemia		15 (6,4)	
<b>Zaburzenia psychiczne</b>				
<i>C209 (dane NIH)</i>	Bezsensowność	120 tyg.	13 (5,6)	233
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>				
<i>C209 (dane NIH)</i>	Zawroty głowy (ang. <i>dizziness</i> )	120 tyg.	12 (5,2)	233
	Ból głowy		22 (9,4)	
<b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>				
<i>C209 (dane NIH)</i>	Szumy uszne	120 tyg.	16 (6,9)	233
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>				
<i>C209 (dane NIH)</i>	Krwioplucie	120 tyg.	12 (5,2)	233

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	BED	
			n (%)	N
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>				
C209 (dane NIH)	Biegunka	120 tyg.	21 (9,0)	233
	Nudności		26 (11,2)	
	Wymioty		20 (8,6)	
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>				
C209 (dane NIH)	Świąd	120 tyg.	14 (6,0)	233
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>				
C209 (dane NIH)	Ból stawów	120 tyg.	29 (12,5)	233
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>				
C209 (dane NIH)	Ból w miejscu wstrzyknięcia leku	120 tyg.	15 (6,4)	233
<b>Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych</b>				
C209 (dane NIH)	Wzrost stężenia kwasu moczowego we krwi	120 tyg..	16 (6,9)	233

Źródło: opracowanie własne

### 8.14.3. PBRER

Pierwszy dokument PBRER (ang. *Periodic Benefit-Risk Evaluation Report* – okresowy raport dotyczący oceny stosunku korzyści do ryzyka) dla produktu leczniczego Sirturo® [48] został opublikowany 27.10.2014 r i obejmuje on okres 28.12.2012 r. - 05.09.2014 r.

Jego wyniki wskazują na to, że korzystny profil korzyści-ryzyka bedakiliny, wynikający z badań klinicznych, został potwierdzony także poprzez dane dotyczące stosowania tego leku w praktyce klinicznej. Zdarzenia niepożądane, jakie odnotowano w praktyce klinicznej oraz w badaniach obserwacyjnych po wprowadzeniu bedakiliny do obrotu, były zbieżne z tymi występującymi w czasie trwania badań klinicznych. Jedynym zdarzeniem, które wystąpiło u więcej niż jednego lub dwóch chorych był zespół wydłużonego odstępu QT.

Podsumowanie częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych w oparciu o raport PBRER zostało przedstawione w poniższej tabeli.

**Tabela 38.**  
**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie raportu PBRER dla okresu 28.12.2012 r. - 05.09.2014 r.**

Zdarzenie niepożądane	Dane z praktyki klinicznej, włączając opinie ekspertów i literaturę		Dane z badań obserwacyjnych post-marketingowych oraz raportów	Suma
	Ciężkie	Inne niż ciężkie	Ciężkie	
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>				
Eozynofilia	0	0	1	1
<b>Zaburzenia serca</b>				
Trzepotanie przedsionków	0	0	1	1
Bradykardia	0	0	1	1
Niewydolność serca	0	0	1	1
Rozwarstwienie tętnicy wieńcowej	0	0	1	1
Skurcze dodatkowe	0	0	1	1
Zawał mięśnia sercowego	0	0	1	1
Częstoskurcz	1	0	0	1
<b>Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne</b>				
Ogółem	0	0	0	0
<b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>				
Zawroty głowy	0	0	0	0
<b>Zaburzenia endokrynologiczne</b>				
Ogółem	0	0	0	0
<b>Zaburzenia w obrębie oka</b>				
Ogółem	0	0	0	0
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>				
Biegunka	0	0	1	1
Dysfagia	0	1	0	1
Nudności	0	1	2	3
Ostre zapalenie trzustki	0	0	1	1
Wymioty	0	1	1	2
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>				
Ogółem	0	0	0	0
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>				
Uszkodzenie komórek wątroby	0	0	1	1
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>				
Nadwrażliwość	0	1	0	1

Zdarzenie niepożądane	Dane z praktyki klinicznej, włączając opinie ekspertów i literaturę		Dane z badań obserwacyjnych post-marketingowych oraz raportów	Suma
	Ciężkie	Inne niż ciężkie	Ciężkie	
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>				
Ogółem	0	0	0	0
<b>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</b>				
Przyjęcie niewłaściwej dawki	0	0	1	1
<b>Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych</b>				
Wzrost stężenia aminotransferazy alaninowej	0	1	0	1
Nieprawidłowy elektrokardiogram	0	0	1	1
Zespół wydłużonego odstępu QT na podstawie EKG	0	1	13	14
Nieprawidłowy załamek U na podstawie EKG	0	0	1	1
Nieprawidłowe wyniki badań wątroby	0	1	0	1
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>				
Hipokalcemia	0	0	1	1
Hipoglikemia	0	0	1	1
Hipokaliemia	0	0	1	1
Hipomagnezemia	0	0	1	1
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>				
Ogółem	0	0	0	0
<b>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</b>				
Ogółem	0	0	0	0
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>				
Ból głowy	0	1	0	1
Neuropatia obwodowa	0	0	1	1
<b>Ciąża, połóg i okres okołoporodowy</b>				
Ogółem	0	0	0	0
<b>Zaburzenia psychiczne</b>				
Ogółem	0	0	0	0
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>				
Niewydolność nerek	0	0	1	1
<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>				
Ogółem	0	0	0	0
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>				
Duszności	0	0	1	1
Krwioplucie	0	0	1	1

Zdarzenie niepożądane	Dane z praktyki klinicznej, włączając opinie ekspertów i literaturę		Dane z badań obserwacyjnych post-marketingowych oraz raportów	Suma
	Ciężkie	Inne niż ciężkie	Ciężkie	
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>				
Łysienie	0	2	0	2
Łamliwość paznokci	0	2	0	2
Świąd uogólniony	0	0	1	1
Osutka	0	1	0	1
Zaburzenie skóry	0	1	0	1
<b>Uwarunkowania społeczne</b>				
Ogółem	0	0	0	0
<b>Procedury medyczne i chirurgiczne</b>				
Zastosowanie leku poza wskazaniem	0	1	0	1
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>				
Nadciśnienie	1	0	0	1
<b>SUMA</b>	<b>2</b>	<b>16</b>	<b>38</b>	<b>56</b>

Źródło: opracowanie własne

## 8.14.4. Analiza bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL

### 8.14.4.1. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

Produkt leczniczy Sirturo® należy do leków dodatkowo monitorowanych, co umożliwi szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o jego bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane [6].

#### Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności:

Nie odnaleziono badań klinicznych dotyczących leczenia produktem leczniczym Sirturo® trwającym dłużej niż 24 tygodnie oraz jego stosowania jako elementu złożonych schematów leczenia zakażeń szczepami lekowrażliwymi. Nie odnaleziono również danych klinicznych dotyczących leczenia lekiem Sirturo®:

- ⊕ gruźlicy pozapłucnej;
- ⊕ zakażeń innymi gatunkami prątków niż *Mycobacterium tuberculosis*;
- ⊕ utajonych zakażeń *Mycobacterium tuberculosis* [6].

### Śmiertelność:

Na podstawie dostępnych danych klinicznych stwierdzono większą liczbę zgonów w grupie otrzymującej bedakilinę w porównaniu do grupy placebo, jednakże ponieważ nie wyjaśniono tej dysproporcji zgonów, nie stwierdzono związku przyczynowego z leczeniem produktem Sirturo® [6].

### Czynniki ryzyka sercowego:

Bedakilina wydłuża odstęp QTc, dlatego zaleca się, aby przed leczeniem i co najmniej raz w miesiącu po rozpoczęciu leczenia BED wykonywać badanie EKG (elektrokardiogram). Dodatkowo na początku leczenia należy zbadać i w razie potrzeby wyrównać stężenie potasu, wapnia i magnezu w osoczu. W przypadku wydłużenia odstępu QT powinno się ponownie zmierzyć stężenie elektrolitów. Ponadto nie można wykluczyć addytywnego lub synergistycznego wpływu na wydłużenie odstępu QT podczas podawania wraz z innymi lekami wydłużającymi odstęp QT. Dlatego też należy zachować szczególną ostrożność w razie konieczności przyjmowania tego rodzaju leków wraz z BED, polegającą na obserwacji klinicznej z częstym wykonywaniem EKG. Podobne zalecenie dotyczy równoczesnego stosowania bedakiliny z klofazyminą. W przypadku omdlenia należy wykonać EKG, czy nie występuje wydłużenie odstępu QT [6].

Nie należy rozpoczynać leczenia produktem Sirturo® u chorych z poniższymi stanami (chyba, że korzyści ze stosowania bedakiliny przeważają nad ryzykiem):

- ⊕ niewydolnością serca;
- ⊕ skorygowanym odstępem QT wg metody Fridericia > 450 ms (potwierdzony w powtórny EKG);
- ⊕ wrodzonym lub dziedzicznym wydłużeniem odstępu QT;
- ⊕ niedoczynnością tarczycy obecnie lub w wywiadzie;
- ⊕ bradyarytmią obecnie lub w wywiadzie;
- ⊕ częstoskurczem komorowym typu *torsade de pointes* w wywiadzie;
- ⊕ jednocześnie stosujących antybiotyki fluorochinolonowe, które wykazują tendencję do wydłużania odstępu QT (np. gatyfloksacyna, moksyflokscyna i sparfloksacyna);
- ⊕ hipokaliemią [6].

Leczenie produktem Sirturo® należy przerwać, gdy u chorego wystąpi:

- ⊕ istotna klinicznie arytmia komorowa;

- 
- ⊕ odstęp QT wg metody Friederica > 500 ms (potwierdzony w powtórnym EKG) [6].

#### Bezpieczeństwo w zakresie wątroby:

W związku z wykazaniem w badaniach klinicznych zwiększenia aktywności aminotransferaz podczas stosowania produktu Sirturo® wraz ze schematem podstawowym zaleca się kontrolę chorego w ciągu całego leczenia, która powinna polegać na obserwacji objawów i wykonywaniu badań laboratoryjnych (AIAT – aminotransferaza alaninowa, AspAT – aminotransferaza asparaginianowa, kwaśna fosfataza i bilirubina) na początku terapii oraz co miesiąc w trakcie jej trwania. W przypadku przekroczenia wyników AIAT i AspAT 5-krotnie powyżej granicy normy, należy zweryfikować schemat dawkowania oraz odstawić produkt Sirturo® i każdy hepatotoksyczny lek ze schematu. W trakcie leczenia należy unikać stosowania innych leków hepatotoksycznych oraz alkoholu [6].

#### Interakcje z innymi produktami leczniczymi:

- ⊕ induktory CYP3A4 (cytochrom C450 3A4) – bedakilina jest metabolizowana przy udziale CYP3A4, w związku z czym podawanie jej wraz z lekami indukującymi ten cytochrom może skutkować zmniejszeniem stężeń osoczowych BED i działania terapeutycznego;
- ⊕ inhibitory CYP3A4 – jednoczesne podawanie bedakiliny wraz z inhibitorami CYP3A4 może skutkować zwiększeniem ekspozycji na BED i zwiększyć ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Dlatego należy unikać jednoczesnego podawania leków z tej grupy stosowanych układowo przez okres dłuższy niż 14 kolejnych dni wraz z bedakiliną. W przypadku konieczności skojarzonego stosowania, zaleca się częstsze monitorowanie EKG oraz kontrolowanie aktywności aminotransferaz [6].

#### Chorzy z zakażeniem ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV):

Nie odnaleziono badań klinicznych badających skuteczność i bezpieczeństwo jednoczesnego stosowania leków przeciwretrowirusowych i bedakiliny. Dostępne są jedynie ograniczone dane kliniczne odnoszące się do stosowania BED u chorych z zakażeniem HIV, niestosujących terapii przeciwretrowirusowej. U wszystkich chorych liczba komórek CD4+ była większa niż 250/μl [6].

#### Nietolerancja laktozy i niedobór laktozy:

Z uwagi na fakt, iż produkt Sirturo® zawiera w swoim składzie laktozę, produkt ten nie powinien być stosowany u chorych z dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lappa) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy [6].

---



### Wpływ na płodność, ciążę i laktację:

Brakuje wystarczających danych dotyczących stosowania bedakiliny u kobiet w ciąży, kobiet karmiących oraz jej wpływu na płodność. W celu zachowania ostrożności zalecane jest unikanie stosowania produktu Sirturo® w okresie ciąży, natomiast w okresie karmienia piersi należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią czy przerwać podawanie leku. Powyższe decyzje należy podjąć po rozważeniu stosunku korzyści wynikających z leczenia do ryzyka [6].

### **8.14.5. Analiza bezpieczeństwa przedstawiona w dokumencie FDA**

W dokumencie odnalezionym na stronie FDA z 2013 roku [43] zamieszczono informację, że na podstawie badań klinicznych w grupie chorych otrzymujących Sirturo® w porównaniu do PLC zaobserwowano wzrost ryzyka zgonów. W związku z tym zezwala się na stosowanie leku Sirturo® jedynie w przypadku, gdy nie można zastosować innego skutecznego leczenia.

Zamieszczono również informację, iż stosowanie Sirturo® może wiązać się z wydłużeniem odstępu QT. Dodatkowo może dochodzić do wydłużenia odstępu QT przy skojarzonym przyjmowaniu leku Sirturo® razem z lekami wydłużającymi odstęp QT [43].

### **8.14.6. Podsumowanie**

Wyniki badań jednoramiennych: badania *Guglielmetti 2014* oraz badania *C209* potwierdzają wynikający z badań RCT akceptowalny profil bezpieczeństwa (również w odniesieniu do praktycznej oceny bezpieczeństwa). Występowanie poszczególnych zdarzeń niepożądanych rozkładała się w podobny sposób jak w badaniu *C208*, jednak ogólnie częstość raportowania zdarzeń była niższa. W badaniu *C209* najczęściej obserwowano zaburzenia żołądka i jelit, w tym przeważnie nudności lub wymioty oraz zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, w tym najczęściej ból stawów. Wśród 88,8% chorych, u których zaobserwowano zdarzenie niepożądane w czasie 24 tygodni stosowania bedakiliny, jedynie u 18,9% chorych było to zdarzenie co najmniej 3. stopnia nasilenia. U 32,2% chorych stwierdzono, że zdarzenie niepożądane było prawdopodobnie związane ze stosowaniem BED. Ciężkie zdarzenia niepożądane występowały bardzo rzadko (poniżej 1% chorych) i prawdopodobnie nie były związane z leczeniem. Natomiast w badaniu *Guglielmetti 2014* zwrócono uwagę przede

---

wszystkim na wpływ leczenia przeciwgruźliczego na wydłużenie odstępu QT oraz na stężenie enzymów wątrobowych.

Dane z raportu PBRER dla okresu 28.12.2012 r. - 05.09.2014 r. potwierdzają profil bezpieczeństwa z badań klinicznych. Jedynym zdarzeniem niepożądanym, które wystąpiło częściej niż u pojedynczych chorych było wydłużenie odstępu QT.

Ponadto, zgodnie z ChPL i dokumentami FDA w szczególności zwraca się uwagę na wydłużenie odstępu QT, zwiększenie aktywności aminotransferaz oraz wzrost stężenia kwasu moczowego we krwi. W związku z tym zaleca się monitorowanie stanu zdrowia oraz wykonywanie badań diagnostycznych podczas okresu leczenia bedakiliną.

Podkreśla się również większą częstość występowania zgonów w grupie chorych otrzymujących bedakilinę, jednakże bez udowodnionego jej wpływu.

## 9. Ograniczenia

Biorąc pod uwagę wszystkie posiadane informacje, autorzy wskazują następujące ograniczenia analizy:

- ⊕ w *danych NIH* nie podano w jasny sposób okresu obserwacji dla oceny bezpieczeństwa. Zaprezentowane w niniejszej analizie okresy obserwacji dla tych punktów końcowych zostały przyjęte przez analityków jako najbardziej prawdopodobne, jednak mogą być one obciążone błędem. Wydaje się jednak, że w związku z tym, że są to zawsze okresy dłuższe niż okres przyjmowania bedakiliny/placebo, błąd ten nie ma dużego wpływu na wnioskowanie;
  - ⊕ część danych (badanie C209 i pojedyncze wyniki z badania C208) wykorzystanych w analizie pochodziła z rejestru badań klinicznych NIH bądź raportu EMA i nie została dotychczas opublikowana, co wpływa na wiarygodność tych danych;
  - ⊕ analiza skuteczności w badaniu C208 została wykonana dla zmodyfikowanej populacji ITT (mITT), czyli dla chorych, którzy zostali zrandomizowani, otrzymali co najmniej jedną dawkę BED/PLC, nie mieli postaci XDR-TB lub niewielolekoopornej gruźlicy w momencie rozpoczęcia badania oraz u których możliwe było przeprowadzenie pomiarów; w ten sposób wykluczono z analizy skuteczności część chorych, co mogło mieć wpływ na ostateczne wyniki;
-

- ⊕ w części 1. badania C208 tylko 1 chory (z grupy PLC) był rasy białej, pozostali byli rasy czarnej lub innej, co wpływa na reprezentatywność populacji z badania;
- ⊕ w części 2. badania C208, odsetek chorych z pozytywnym wynikiem na obecność wirusa HIV był znacząco wyższy w grupie PLC;
- ⊕ w badaniu *Guglielmetti 2014* ponad 50% chorych była równocześnie zakażona wirusem WZW C, co mogło wpływać na skuteczność stosowanego leczenia oraz predysponować do występowania zdarzeń niepożądanych związanych z nieprawidłową czynnością wątroby;
- ⊕ do badania *Guglielmetti 2014* włączono również 19 (54,3%) chorych z XDR-TB, których wysoka oporność na leki przeciwgruźlicze mogła wpłynąć na wydłużenie czasu do uzyskania konwersji posiewu lub rozmazu płwociny.

## 10. Podsumowanie i wnioski końcowe

W ramach analizy klinicznej na podstawie odnalezionych publikacji i dokumentów oceniono skuteczność i bezpieczeństwo stosowania bedakiliny jako elementu odpowiedniego skojarzonego schematu leczenia wielolekoopornej gruźlicy płuc.

### **Bedakilina w skojarzeniu ze schematem podstawowym w porównaniu z tym schematem**

#### Ocena skuteczności

W ramach analizy skuteczności bedakiliny dla czasu do konwersji posiewu płwociny oraz dla odsetka chorych, u których wystąpiła konwersja posiewu płwociny po 8 tygodniach lub po 24 tygodniach terapii bedakiliną wykazano jej istotną statystycznie przewagę stosowanej w skojarzeniu ze standardową terapią przeciwgruźliczą w porównaniu do stosowania jedynie standardowej terapii przeciwgruźliczej. Istotną statystycznie przewagę odnotowano także dla konwersji posiewu płwociny oraz wyleczenia po 120 tygodniach okresu obserwacji.

W przypadku uzyskania konwersji rozmazu płwociny, odsetek chorych był wyższy w grupie chorych stosujących BED w porównaniu z PLC, jednakże z powodu braku wystarczających danych nie możliwe było wykazanie przewagi interwencji badanej nad kontrolną.

#### Ocena bezpieczeństwa

Na podstawie analizy bezpieczeństwa stwierdzono, że BED cechuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa, ponieważ w odniesieniu do zdecydowanej większości zdarzeń niepożądanych oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między BED i PLC w skojarzeniu ze standardową terapią przeciwgruźliczą. Ciężkie

---

zdarzenia niepożądane ogółem występowały statystycznie częściej w grupie badanej jedynie po 24 tygodniach leczenia (gdy czas przyjmowania badanego leku wynosił 24 tygodnie). Po 120. tygodniach okresu obserwacji istotności tej nie obserwowano. Różnicy nie odnotowano również, gdy czas przyjmowania badanego leku wynosił 8 tygodni. Co więcej, wykazano, że istotnie rzadziej występującymi zdarzeniami w grupie badanej w porównaniu do grupy kontrolnej były: infekcje wirusowe, szum w uszach, biegunka oraz dyspepsja, co świadczy o przewadze BED w porównaniu z PLC. Analizując 24-tygodniowy czas przyjmowania badanego leku, w grupie badanej w porównaniu do grupy kontrolnej odnotowano, że częściej występującymi zaburzeniami były zaburzenia układu nerwowego ogółem oraz ból głowy. Z kolei wzrost stężenia transaminaz, częstości występowania zapalenia nosogardzieli i zmęczenia podczas 120-tygodni leczenia oraz nudności (raportowanych podczas 8 i 96-tygodniowego okresu obserwacji), występowały istotnie statystycznie częściej w grupie BED. Należy jednak podkreślić, że różnica częstości występowania nudności po 120 tygodniowej terapii oraz różnica częstości występowania zapalenia nosogardzieli po 104. tygodniach nie były istotne statystycznie.

Odnotowano istotne statystycznie częstsze występowanie zgonów wśród chorych przyjmujących przez 24 tygodnie badaną interwencję w porównaniu do grupy kontrolnej, jednakże nie udowodniono ich związku z przyjmowaniem bedakiliny.

### **Uzupełniająca analiza skuteczności**

Dodatkowa analiza skuteczności oparta na wynikach dwóch badań jednoramiennych, w tym jednego eksperymentalnego i jednego obserwacyjnego. Również dotyczyła ona oceny czasu do konwersji posiewu plwociny oraz odsetka chorych uzyskujących tę konwersję. Uzyskane wyniki były podobne jak w przypadku badania C208 i potwierdziły skuteczność bedakiliny. Wyniki badania obserwacyjnego dostarczyły danych na temat skuteczności praktycznej, która była porównywalna z danymi dotyczącymi skuteczności eksperymentalnej.

Nie odnaleziono danych, na podstawie których można wnioskować o jednoznacznej istotności klinicznej włączonych do analizy punktów końcowych. Należy jednak zaznaczyć, że konwersja posiewu plwociny stanowi ważny wskaźnik świadczący o wyleczeniu chorego, a krótszy czas do jej wystąpienia może wpływać na redukcję częstości występowania nawrotów choroby.

---

---

## Uzupełniająca analiza bezpieczeństwa

W ramach uzupełniającej analizy bezpieczeństwa uwzględniono badania jednoramienne (jedno eksperymentalne i jedno obserwacyjne), dane z *Charakterystyki Produktu Leczniczego Sirturo®* oraz dane przedstawione w dokumencie wydanym przez FDA w 2013 roku.

Wyniki badań jednoramiennych potwierdzają wynikający z badania randomizowanego akceptowalny profil bezpieczeństwa. Występowanie poszczególnych zdarzeń niepożądanych w badaniu C209 rozkładało się w podobny sposób jak w badaniu C208, jednak ogólnie częstość raportowania zdarzeń była niższa. Mogło być to spowodowane większą niż w badaniu C208 różnorodnością schematów podstawowych, a także faktem, że większość chorych z tego badania była już wcześniej leczona. W badaniu obserwacyjnym *Guglielmetti 2014* przedstawiono głównie dane odnośnie wydłużenia odstępu QT i zmiany stężenia enzymów wątrobowych, które to występowały jedynie u kilku chorych.

Dane z raportu PBRER dla okresu 28.12.2012 r. - 05.09.2014 r. potwierdzają profil bezpieczeństwa z badań klinicznych. Jedynym zdarzeniem niepożądanym, które wystąpiło częściej niż u pojedynczych chorych było wydłużenie odstępu QT.

Na podstawie pozostałych dokumentów wywnioskowano, że stosowanie bedakiliny może wiązać się z ryzykiem wydłużenia odstępu QT (zwiększone ryzyko sercowe), zwiększenia aktywności aminotransferaz (zwiększone ryzyko wątrobowe) oraz wzrostu stężenia kwasu moczowego we krwi, dlatego też zaleca się wykonywanie badań diagnostycznych przez cały czas trwania leczenia. W dokumentach tych podkreślono także, że w grupie chorych stosujących BED zaobserwowano większą częstość występowania zgonów, natomiast nie wykazano zależności między śmiertelnością a stosowaniem bedakiliny.

## Wnioski

Analiza skuteczności bedakiliny skojarzonej ze standardową terapią przeciwgruźliczą względem stosowania jedynie standardowej terapii wykazała znamienne przewagę bedakiliny dla kluczowych efektów zdrowotnych (tj. czas do konwersji posiewu płwociny oraz odsetek chorych, u których wystąpiła konwersja posiewu płwociny).

Analiza profilu bezpieczeństwa bedakiliny wykazała, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych w porównaniu z placebo jest porównywalna. Należy przy tym pamiętać o możliwości wzrostu stężenia transaminaz oraz kwasu moczowego we krwi oraz ryzyka wydłużenia odstępu QT. Wiąże się z tym konieczność monitorowania funkcji wątroby, wykonywania badania EKG oraz badań laboratoryjnych krwi podczas terapii. Mając na uwadze

---

---

korzyści płynące z zastosowania BED i jednocześnie uwzględniając obszary ryzyka związane z jego zastosowaniem, można wnioskować, że profil bezpieczeństwa bedakiliny jest akceptowalny.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie bedakiliny w praktyce klinicznej, gdy nie można zastosować innego skutecznego leczenia z powodu oporności lub nietolerancji i objęcie go finansowaniem ze środków publicznych.

## 11. Dyskusja

Wyniki porównań przeprowadzonych w ramach niniejszej analizy wskazują na znaczną przewagę skuteczności bedakiliny dodanej do standardowego schematu leczenia MDR-TB względem tego schematu bez dodania BED. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych przy stosowaniu dodatkowo bedakiliny nie różni się znacząco od tej związanej ze stosowaniem podstawowego schematu leków.

Na podstawie oceny jakości danych według zaleceń GRADE stwierdzono, iż punkty końcowe oceniane w analizie skuteczności mają wagę wysoką, ponieważ świadczą o skuteczności klinicznej leku i są niezbędne do wnioskowania na temat skuteczności analizowanej technologii medycznej w populacji docelowej. Wagę punktów końcowych w analizie bezpieczeństwa oceniono natomiast na krytyczną lub wysoką. Jakość wyników badania C208 pochodzących z publikacji określono jako wysoką, natomiast jakość danych NIH – na średnią. Ponadto jakość danych z badania C209 oceniono na bardzo niską, ze względu na metodykę badania (jednoramienne).

Wiarygodność wewnętrzna analizy oceniona była na podstawie jakości badań. Jej główne wyniki oparte zostały na wynikach badania randomizowanego, podwójnie zaślepionego. Ponadto grupa chorych była niewielka w części 1. badania C208 (łącznie 47 chorych). Dodatkowa analiza skuteczności i bezpieczeństwa została wykonana m.in. na podstawie badania jednoramiennego C209. Z tych powodów wiarygodność wewnętrzną analizy oceniono na średnią.

W przeglądzie systematycznym odnaleziono jedno badanie obserwacyjne, na podstawie którego możliwa była ocena skuteczności praktycznej i porównanie tych wyników z wynikami badań eksperymentalnych. Wiarygodność zewnętrzną analizy oceniono na podstawie tego porównania oraz odniesienia populacji badanej i potencjalnej populacji rzeczywistej.

---



---

Różnorodność schematów podstawowych leków przeciwgruźliczych stosowanych przez chorych z badań włączonych jest korzystna z punktu widzenia analizy skuteczności i bezpieczeństwa, ponieważ może odzwierciedlać taką różnorodność w praktyce klinicznej. Ponadto, z badań C208 i C209 wykluczano chorych, u których stwierdzono niewrażliwość na co najmniej 3 z 5 klas leków przeciwgruźliczych stosowanych w leczeniu gruźlicy wielolekoopornej, potwierdzoną testami wrażliwości na leki. Oznacza to, że chorzy mogli być niewrażliwi na maksymalnie 2 z 5 klas leków, co powoduje, że populacja tych badań obejmuje chorych zgodnych ze wskazaniem bedakiliny. Z drugiej jednak strony nie można jednoznacznie stwierdzić, czy schematy stosowane w badaniach C208 i C209 odpowiadają w pełni polskiej praktyce klinicznej.

Ponadto należy zauważyć, że w badaniu C209, 85% chorych było wcześniej leczonych z powodu MDR-TB. Co więcej, do badania tego włączani byli także chorzy z XDR-TB, co również powoduje zwiększenie podobieństwa populacji badanej do populacji rzeczywistej, w jakiej BED może być stosowana w praktyce klinicznej.

Jednak w części 1. badania C208 tylko 1 chory (z grupy PLC) był rasy białej, pozostali byli rasy czarnej lub innej (badanie przeprowadzono w Afryce Południowej). Z tego względu reprezentatywność próby w stosunku do Polski i Europy jest niepewna (nie można jednoznacznie określić, czy rasa może mieć wpływ na efekty leczenia). Niejasny wpływ na wyniki ma także fakt, że w części 2. badania C208, odsetek chorych z pozytywnym wynikiem na obecność wirusa HIV był znacząco wyższy w grupie PLC.

Biorąc pod uwagę wyżej przedstawione fakty, pomimo porównywalnych danych odnośnie skuteczności praktycznej i eksperymentalnej, wiarygodność zewnętrzną analizy oceniono jako średnią.

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej odnaleziono 2 opracowania wtórne, w którym analizowane były wyniki skuteczności i bezpieczeństwa bedakiliny. Opracowania te dotyczyły badań, które zostały uwzględnione w niniejszej analizie, jednak nie przedstawiano w nich wszystkich dostępnych danych, a także niektóre wyniki przedstawiano łącznie dla części 1. i 2. badania C208. Można jednak stwierdzić, że wyniki i wnioski z tych opracowań są spójne z tymi otrzymanymi w niniejszej analizie.

Analizując wyniki niniejszej analizy należy mieć na uwadze, że najważniejsze w analizie skuteczności i bezpieczeństwa bedakiliny są punkty końcowe, oceniane w okresie podawania

---

---

tego leku (8 tyg. w części 1. i 24 tyg. w części 2. badania C208). Wyniki z późniejszego okresu, gdy chorzy przyjmowali już sam schemat podstawowy mają mniejsze znaczenie i nie można ocenić, w jakim stopniu odzwierciedlają efekt stosowania BED.

Znaczna część dostępnych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji nie została dotychczas opublikowana. W niniejszym raporcie zostały one przedstawione ze względu na i tak niewielką liczbę dowodów dla stosunkowo nowego leku, jakim jest bedakilina. Jednak wyniki te należy interpretować z ostrożnością. Jeżeli wyniki te zostaną opublikowane, wskazana byłaby weryfikacja, czy nie różnią się one od tych dostępnych na stronie NIH.

Do tej pory nie przeprowadzono badania, w którym oceniany byłby wpływ leczenia bedakiliną na istotne dla chorego punkty końcowe, takie jak jakość życia, objawy choroby, samopoczucie itp. Wydaje się jednak, że dla oceny skuteczności leku przeciwgruźliczego najważniejszym aspektem jest wykazanie jego właściwości bakteriobójczych, gdyż to od wyeliminowania prątków gruźlicy w organizmie chorego zależy jego wyleczenie.

Produkt Sirturo® został zarejestrowany w procedurze dopuszczenia warunkowego. W związku z tym, podmiot odpowiedzialny jest zobowiązany do przeprowadzenia dodatkowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa bedakiliny w innym schemacie leczenia w porównaniu ze schematem, który nie zawiera bedakiliny (potwierdzające badanie fazy III) po uzgodnieniu protokołu. Należy także podkreślić, że bedakilina została zarejestrowana w leczeniu MDR-TB, „gdy nie można zastosować innego skutecznego leczenia z powodu oporności lub nietolerancji”. Prawdopodobnie ograniczenie to zostało wprowadzone jako następstwo zastrzeżeń EMA co do bezpieczeństwa stosowania bedakiliny, dotyczących przede wszystkim zwiększonego ryzyka zgonu (pomimo niepowiązania ich z leczeniem BED) i wydłużenia odstępu QT po dodaniu bedakiliny do schematu przeciwgruźliczego.

---



## 12. Załączniki

### 12.1. Wyniki badania ankietowego

#### ANKIETA LECZENIE WIELOLEKOOPORNEJ GRUŹLICY PŁUC

[Redacted content]

■ [redacted]  
[redacted]

■ [redacted]  
[redacted]

[redacted]

- [redacted]
- [redacted]

■ [redacted]

■ [redacted]  
[redacted]

■ [redacted] [redacted]  
[redacted]

■ [redacted]

[redacted]  
[redacted]

■ [redacted] [redacted] [redacted] [redacted] [redacted] [redacted] [redacted] [redacted] [redacted] [redacted]  
[redacted] [redacted] [redacted] [redacted] [redacted] [redacted] [redacted] [redacted] [redacted] [redacted]  
[redacted]

[redacted]

■ [redacted]  
[redacted]  
[redacted]

[redacted]

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

[redacted]



## 12.2. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne

Tabela

39

Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla bedakiliny w populacji docelowej

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
A Phase 2 Open-Label Partially Randomized Trial to Evaluate the Efficacy, Safety and Tolerability of Combinations of Bedaquiline, Moxifloxacin, PA-824 and Pyrazinamide During 8 Weeks of Treatment in Adult Subjects With Newly Diagnosed Drug-Sensitive or Multi Drug-Resistant, Smear-Positive Pulmonary Tuberculosis	NCT02193776	Badanie planowane	Global Alliance for TB Drug Development	RCT, niezaślepienie, międzynarodowe	Analiza skuteczności (odpowiedzi bakteriologicznej) i bezpieczeństwa stosowania bedakiliny w schemacie z moksyflokscyną, PA-824 oraz pirazynameidem przez 8 tygodni u dorosłych chorych na gruźlicę płuc.	Wrzesień 2014	Listopad 2015
A Phase III Placebo-controlled, Double-blind, Randomized Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of TMC207 in Subjects With Sputum Smear-positive Pulmonary Infection With Multi-drug Resistant Mycobacterium Tuberculosis (MDR-TB)	NCT01600963	Badanie zakończone przed rekrutacją chorych	Janssen Infectious Disease BVBA	RCT, podwójnie zaślepienie, międzynarodowe	Analiza skuteczności i bezpieczeństwa stosowania bedakiliny w skojarzeniu ze schematem podstawowym względem stosowania samego schematu podstawowego u dorosłych chorych na MDR-TB.	Marzec 2014	Lipiec 2016

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
Early Access of TMC207 in Combination With Other Anti-Tuberculosis (TB) Drugs in Subjects With Extensively Drug Resistant (XDR) or Pre-XDR Pulmonary Tuberculosis	NCT01464762	Rozszerzony dostęp do leczenia jest obecnie niemożliwy	Janssen Infectious Disease BVBA	Jednoramienne, niezaślepienie, międzynarodowe	Zapewnienie wczesnego dostępu do leczenia bedakiliną chorym z postacią płucną XDR-TB oraz preXDR-TB niekwalifikującym się do innych badań dotyczących bedakiliny. Dodatkowo celem była ocena bezpieczeństwa, tolerancji oraz wskaźników mikrobiologicznych podczas stosowania bedakiliny w skojarzeniu ze schematem podstawowym.	Październik 2011	Listopad 2014

Źródło: opracowanie własne

Data ostatniego wyszukiwania: 24.11.2014

## **12.3. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań**

**Tabela 40. Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań**

<b>Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</b>		
Nr	Zadanie	Tak/Nie
1.	Opis problemu zdrowotnego	Tak Rozdział 3
2.	Przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego (chorobowość) wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji	Tak Rozdział 3.3
3.	Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania	Tak Rozdziały 5 i 6
4.	Przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie: <ul style="list-style-type: none"> <li>* charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym;</li> <li>* charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią;</li> <li>* parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;</li> <li>* metodyki badań</li> </ul>	Tak Rozdział 7
5.	Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	Tak Rozdziały 8.7 i 12.6
6.	Porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Tak Rozdziały 8.9, 8.10, 8.11, 0, 8.13, 8.14, 8.14.6
7.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Tak Rozdział 8.4.3
8.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Tak Rozdziały 8.3.1, 8.4.1, 0 i 0

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie
9.	Opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu	Tak Rozdziały 8.3.3, 8.4.3 i 12.8
10.	Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu <u>w postaci tabelarycznej</u> , z uwzględnieniem:	
10.1	Opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości / równoważności / niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej	Tak Rozdziały 8.8.1 i 12.7
10.2	Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	Tak Rozdziały 8.8.1 i 12.7
10.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	Tak Rozdziały 8.8.1 i 12.7
10.4	Charakterystyki grupy osób badanych	Tak Rozdziały 8.8.1 i 12.7
10.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	Tak Rozdziały 8.8.1 i 12.7
10.6	Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	Tak Rozdziały 8.8.2 i 12.7
10.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	Tak Rozdział 12.7
10.8	Wskazania źródeł finansowania badania	Tak Rozdział 12.7
11.	Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej	Tak Rozdziały 8.9, 8.10, 8.11, 0, 8.13, 8.14, 8.14.6
12.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków), FDA (ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków)	Tak Rozdziały 8.14.4 i 8.14.5

Źródło: opracowanie własne

## 12.4. Strategia wyszukiwania w bazach głównych

**Tabela** 41.  
**Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – I i II etap**

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, ot, kw] dla #2 dodatkowo tn**
#1	tuberculosis OR tuberculoses OR "DR-TB" OR "DR TB" OR "MDR-TB" OR "MDR TB" OR "XDR-TB" OR "XDR TB"	214 745	3 857	162 884
#2	bedaquiline OR sirturo OR "R207910" OR "R403323" OR "R403323" OR "TMC207"	187	10	211
#3	#1 AND #2	172	10	183

\*publikacje odnalezione w bazie CENTRAL 8 (II etap), w pozostałych bazach The Cochrane Library liczba trafień wynosiła: 2 Cochrane Reviews (I etap);

\*\*ab-abstrakt, ti-tytuł, ot-tytuł oryginalny, kw-słowa kluczowe, tn-nazwa handlowa leku;

Data wyszukiwania: 20.11.2014

Źródło: opracowanie własne



## 12.5. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

**Tabela 42.**  
**Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych**

Baza	Strategia	Wynik
<b>I etap</b>		
<b>CRD</b> (Centre for Reviews and Dissemination) <a href="http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/">http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/</a>	bedaquiline OR sirturo	0
<b>II etap</b>		
<b>EMA</b> (European Medicines Agency) <a href="http://www.ema.europa.eu">http://www.ema.europa.eu</a>	bedaquiline OR sirturo	343
<b>FDA</b> (Food and Drug Administration) <a href="http://www.fda.gov/default.htm">http://www.fda.gov/default.htm</a>	bedaquiline OR sirturo	25
<b>The U.S. National Institutes of Health</b> <a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a>	bedaquiline OR sirturo	19
<b>URPLWMIPB*</b> (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) <a href="http://www.urpl.gov.pl/">http://www.urpl.gov.pl/</a>	bedakilina	0
	sirturo	0

\* zastosowano zapytania w języku polskim ponieważ jest to polska strona internetowa;

Źródło: opracowanie własne

Data wyszukiwania: 20.11.2014r.

## 12.6. Charakterystyka przeglądu systematycznego włączonego do analizy

Fox 2013 [44]				
METODYKA				
<p><b>Przegląd systematyczny bez metaanalizy</b></p> <p><b>Kryteria Cook (ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych poniżej kryteriów):</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Sprecyzowane pytanie badawcze: Tak;</li> <li>2. Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania: Tak;</li> <li>3. Predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych: Tak;</li> <li>4. Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy: Nie;</li> <li>5. Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań: Tak.</li> </ol> <p><b>Klasyfikacja AOTM:</b> IB;</p> <p><b>Przeszukane bazy danych (data ostatniego wyszukiwania):</b> PubMed (podano informację, że włączono publikacje do 1 kwietnia 2013), włączono także dokumenty odnalezione w bazie FDA;</p> <p><b>Liczba publikacji włączonych:</b> nie przedstawiono jednoznacznej informacji na temat liczby publikacji włączonych do przeglądu;</p> <p><b>Sponsor:</b> National Health and Medical Research Council of Australia.</p>				
CEL PRZEGLĄDU				
Analiza dostępnych dowodów klinicznych dotyczących stosowania bedakiliny w leczeniu gruźlicy wielolekoopornej.				
KRYTERIA WŁĄCZENIA I WYKLUCZENIA BADAŃ				
<p><b>Kryteria włączenia badań pierwotnych:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pełne teksty publikacji wyszukane za pomocą słów kluczowych „bedaquiline”, „TMC207” oraz „tuberculosis”.</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia badań pierwotnych:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• b/d.</li> </ul>				
INTERWENCJA	KOMPARATOR	WSKAZANIE	Okres obserwacji	LICZBA CHORYCH
Badanie randomizowane C208				
Bedakilina + podstawowa terapia przeciwgruźlicza	Placebo +podstawowa terapia przeciwgruźlicza	MDR-TB	104 tyg. (czas podawania BED: 8 tyg. następnie kontynuacja podawania podstawowej terapii)	47
			2 lata (czas podawania BED: 24 tyg. następnie kontynuacja podawania podstawowej terapii)	161
Badanie eksperymentalne, jednoramienne C209				
Bedakilina + podstawowa terapia przeciwgruźlicza	Nie dotyczy	MDR-TB lub XDR-TB	18-24 tyg. (czas podawania BED: 24 tyg., następnie kontynuacja podawania podstawowej terapii)	233

<i>Fox 2013 [44]</i>
PUNKTY KOŃCOWE
<ul style="list-style-type: none"> <li>• czas do konwersji posiewu płwociny;</li> <li>• konwersja posiewu płwociny;</li> <li>• częstość występowania zgonów;</li> <li>• częstość występowania zdarzeń niepożądanych.</li> </ul>

Źródło: opracowanie własne

<i>Chahine 2014 [38]</i>				
METODYKA				
<p><b>Przegląd systematyczny bez metaanalizy</b></p> <p><b>Kryteria Cook (ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych poniżej kryteriów):</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Sprecyzowane pytanie badawcze: Tak;</li> <li>2. Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania: Tak;</li> <li>3. Predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych: Tak;</li> <li>4. Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy: Nie;</li> <li>5. Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań: Tak.</li> </ol> <p><b>Klasyfikacja AOTM:</b> IB;</p> <p><b>Przeszukane bazy danych (data ostatniego wyszukiwania):</b> PubMed oraz International Pharmaceutical Abstracts (podano informację, że włączono publikacje od stycznia 2004 do maja 2013). Do analizy włączono także materiały konferencyjne;</p> <p><b>Liczba publikacji włączonych:</b> nie przedstawiono jednoznacznej informacji na temat liczby publikacji włączonych do przeglądu;</p> <p><b>Sponsor:</b> n/d.</p>				
CEL PRZEGLĄDU				
<p>Analiza właściwości chemicznych, farmakologicznych, mikrobiologicznych, farmakokinetycznych, farmakodynamicznych, skuteczności, bezpieczeństwa, dawkowania oraz sposobu podania bedakiliny jako nowego doustnego leku przeciwprątkowego stosowanego w leczeniu dorosłych chorych z wielolekooporną gruźlicą płuc.</p>				
KRYTERIA WŁĄCZENIA I WYKLUCZENIA BADAŃ				
<p><b>Kryteria włączenia badań pierwotnych:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dostępne publikacje w języku angielskim, wyszukane za pomocą słów kluczowych „<i>bedaquiline</i>”, „<i>diaryloquinoline</i>”, „<i>TMC207</i>” oraz „<i>R207910</i>”.</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia badań pierwotnych:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• b/d.</li> </ul>				
INTERWENCJA	KOMPARATOR	WSKAZANIE	Okres obserwacji	LICZBA CHORYCH
Badanie randomizowane C207-C208				
Bedakilina + podstawowa terapia przeciwgruźlicza	Placebo +podstawowa terapia przeciwgruźlicza	MDR-TB	104 tyg. (czas podawania BED: 8 tyg. następnie kontynuacja podawania podstawowej terapii)	47
			2 lata (czas podawania BED: 24 tyg. następnie kontynuacja podawania podstawowej terapii)	161

<b>Chahine 2014 [38]</b>				
<b>Badanie eksperymentalne, jednoramienne C209</b>				
Bedakilina + podstawowa terapia przeciwgruźlicza	Nie dotyczy	MDR-TB lub XDR-TB	18-24 tyg. (czas podawania BED: 24 tyg., następnie kontynuacja podawania podstawowej terapii)	233
<b>PUNKTY KOŃCOWE</b>				
<ul style="list-style-type: none"> <li>• czas do konwersji posiewu płwociny;</li> <li>• konwersja posiewu płwociny;</li> <li>• częstość występowania zgonów;</li> <li>• częstość występowania zdarzeń niepożądanych.</li> </ul>				

## 12.7. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

**C208: część 1 (publikacje *Diacon 2009*, *Diacon 2012*, dane NIH oraz z raportu EMA), część 2 (publikacja *Diacon 2014*, dane NIH oraz z raportu EMA) [39, 40, 41, 42, 46]**

### METODYKA

#### Badanie randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie-zaślepienie

**Opis metody randomizacji:** tak, centralna randomizacja za pomocą interaktywnego systemu odpowiedzi głosowych (ang. *interactive voice response system*) przeprowadzona przez badacza metodą minimalizacji, ze stratyfikacją w stosunku 1:1 na podstawie ośrodka badawczego oraz występowania jam w pęcherzykach płucnych na podstawie badania RTG klatki piersiowej (jamy o wielkości  $\geq 2$  cm obustronnie,  $\geq 2$  cm jednostronnie lub  $< 2$  cm);

**Zaślepienie:** podwójne;

**Opis metody zaślepienia:** brak, natomiast na stronie NIH znajduje się informacja, że badanie było podwójnie zaślepienie przez pierwsze 8 tyg. (część 1) oraz 24 tyg. (część 2). Zarówno chorzy jak i badacze nie byli świadomi stosowanego leku oraz jego dawki;

**Opis utraty chorych z badania:**

#### Część 1:

Podczas pierwszych 8 tygodni (publikacja *Diacon 2009*): ogółem utracono 6 (12,8%) chorych, w tym utracono 3 (6,4%) chorych w grupie badanej oraz 3 (6,4%) chorych w grupie kontrolnej.

Podczas 104 tygodni (publikacja *Diacon 2012*): ogółem utracono 23 (48,9%) chorych:

- ⊗ 10 (21,3%) chorych w grupie badanej, w tym 4 (8,5%) chorych w związku z naruszeniem protokołu, 3 (6,4%) chorych z powodu cofnięcia zgody na udział w badaniu oraz po 1 (2,1%) chorym z powodu zgonu chorego, utraty z okresu obserwacji oraz z innych przyczyn;
- ⊗ 13 (27,7%) chorych w grupie kontrolnej, w tym po 4 (8,5%) chorych w związku z naruszeniem protokołu, wycofaniem zgody na udział w badaniu oraz z innych przyczyn, a także 1 (2,1%) chorego z powodu utraty z okresu obserwacji;

#### Część 2:

Podczas 120 tygodni (publikacja *Diacon 2014*): ogółem utracono 60 (37,5%) chorych:

- ⊗ 29 (36,7%) chorych w grupie badanej, w tym 6 (7,6) chorych z powodu cofnięcia zgody na udział w badaniu, 9 (11,4%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 5 (6,3%) chorych w związku z utratą z okresu obserwacji, 3 (3,8%) chorych z powodu naruszenia protokołu, 3 (3,8%) chore z powodu zajęcia w ciąży, 2 (2,5%) chorych w związku z niespełnieniem kryteriów włączenia oraz 1 (1,3%) chorego w związku z nabytą opornością na lek;
- ⊗ 31 (38,3%) chorych w grupie kontrolnej, w tym 7 (8,6%) chorych z powodu cofnięcia zgody na udział w badaniu, 6 (7,4%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 3 (3,7%) chorych w związku z utratą z okresu obserwacji, 7 (8,6%) chorych z powodu naruszenia protokołu, 2 (2,5%) chore z powodu zajęcia w ciąży oraz 6 (7,4%) chorych w związku z niespełnieniem kryteriów włączenia;

**Skala Jadad:** 4/5;

#### **Wyniki dla populacji ITT:**

ocena skuteczności: nie - populacja mITT, jako wszyscy chorzy z populacji ITT (zrandomizowani, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku) z wyjątkiem:

- ⊗ chorych, których wyniki MGIT nie pozwalają na ocenę pierwszorzędných punktów końcowych (negatywny wynik na obecność prątków gruźlicy przed rozpoczęciem badania lub brak wyników po 8 tygodniach od rozpoczęcia przyjmowania badanego leku);
- ⊗ chorzy z gruźlicą lekowrażliwą lub postacią XDR-TB lub chorzy, których nie można było zakwalifikować do grupy z MDR-TB na podstawie testów wrażliwości na leki;

ocena bezpieczeństwa: tak - populacja ITT;

**Klasyfikacja AOTM:** IIA;

**Sponsor:** Janssen Infectious Diseases BVBA;

**C208: część 1 (publikacje *Diacon 2009, Diacon 2012, dane NIH oraz z raportu EMA*), część 2 (publikacja *Diacon 2014, dane NIH oraz z raportu EMA*) [39, 40, 41, 42, 46]**

**Liczba ośrodków:** b/d; ośrodki na terenie Brazylii, Indii, Łotwy, Peru, Filipin, Federacji Rosyjskiej, Afryki Południowej oraz Tajlandii; w części 1. badania (publikacje *Diacon 2009, Diacon 2012*) brały udział ośrodki na terenie Afryki Południowej;

**Okres obserwacji:**

- ⊗ część 1.: okres obserwacji – 104 tyg. (czas trwania leczenia w fazie zaślepienia – 8 tyg., następnie do 72.-96. tygodnia (lub krócej, jeśli schemat podstawowy był podawany przez co najmniej 48 tyg. od uzyskania pierwszego ujemnego posiewu płwociny) wszyscy chorzy otrzymywali standardową terapię przeciwgruźliczą opartą o wytyczne. U chorych, u których leczenie było zakończone przed 96. tygodniem dodatkowo prowadzono co najmniej 8-tygodniowy okres obserwacji bez stosowania żadnego leczenia);
- ⊗ część 2.: okres obserwacji – 120 tyg. (czas trwania leczenia w fazie zaślepienia – 24 tyg., następnie do 72.-96. tygodnia (lub krócej, jeśli schemat podstawowy był podawany przez co najmniej 48 tyg. od uzyskania pierwszego ujemnego posiewu płwociny) wszyscy chorzy otrzymywali standardową terapię przeciwgruźliczą opartą o wytyczne. U chorych, u których leczenie było zakończone przed 96. tygodniem dodatkowo prowadzono co najmniej 24-tygodniowy okres obserwacji bez stosowania żadnego leczenia);

**Analiza statystyczna:** poziom istotności statystycznej  $p < 0,05$ ;

**Podejście do testowania hipotezy:** *superiority*.

**POPULACJA**

**Dane NIH oraz z raportu EMA dotyczące części 1. i części 2. badania C208:**

**Kryteria włączenia:**

- wiek między 18-65 r.ż.;
- noworozpoznana MDR-TB określona za pomocą dodatniego wyniku w rozmazie z płwociny na obecność prątków kwasoodpornych ( $\geq 1+$ );
- niestosowanie leków w terapii TB w wywiadzie lub stosowanie jedynie leków pierwszej linii terapii TB (INH, RIF, EMB, PZA lub SM)<sup>1</sup>;
- oporność na INH oraz na RIF wykryta metodą proporcji i/lub w szybkim teście przesiewowym (FASTPlaque oraz metoda sondy genetycznej GenoType MTBDRplus). Jeśli oporność zostanie wykazana jedynie na podstawie szybkiego testu przesiewowego, test ten należy powtórzyć podczas wizyty przesiewowej badania<sup>1</sup>;
- wyrażenie zgody na poddanie się testowi na nosicielstwo wirusa HIV;
- wyrażenie gotowości chorego na przerwanie stosowania leków przeciwgruźliczych przez 7 dni wstępnego okresu eliminacji leku z organizmu;
- masa ciała w normie (BMI między 15-28 kg/m<sup>2</sup>)<sup>1</sup>;
- wyrażenie gotowości chorego na hospitalizację w ramach standardowej opieki.

**Kryteria wykluczenia:**

- ⊗ leczenie lekami przeciwgruźliczymi w wywiadzie definiowane jako terapię lekami drugiej linii, takimi jak aminoglikozydy (inne niż SM), fluorochinoliny, protionamid lub etionamid oraz cykloseryna<sup>1</sup>;
- ⊗ nadużywanie alkoholu lub narkotyków obecnie lub w wywiadzie mogące stanowić zagrożenie dla zdrowia chorego<sup>1</sup>;
- ⊗ istotny klinicznie aktywny stan choroby<sup>1</sup>;
- ⊗ znaczące zaburzenia rytmu serca wymagające stosowania leków;
- ⊗ pozytywny wynik na obecność wirusa HIV z liczbą komórek CD4+ mniejszą niż 300 komórek/ $\mu$ l lub otrzymywanie leków przeciwretrowirusowych i/lub przeciwgrzybiczych w ciągu ostatnich 90 dni, a także konieczność przyjmowania leków przeciwretrowirusowych podczas 24-tygodniowego czasu trwania fazy zaślepienia badania – części 2<sup>1</sup>;
- ⊗ gruźlica pozapłucna z komplikacjami lub ciężkie objawy gruźlicy pozapłucnej lub objawy neurologiczne gruźlicy;
- ⊗ wymagana interwencja chirurgiczna w związku z leczeniem gruźlicy;
- ⊗ ciężkie choroby współtowarzyszące lub w szybkim tempie pogarszające stan zdrowia chorego, tj. niedobory odporności, choroby układu pokarmowego, które mogłyby powodować redukcję absorpcji bedakiliny<sup>1</sup>;

**C208: część 1 (publikacje *Diacon 2009*, *Diacon 2012*, dane NIH oraz z raportu EMA), część 2 (publikacja *Diacon 2014*, dane NIH oraz z raportu EMA) [39, 40, 41, 42, 46]**

- ⊕ rozpoznane zapalenie siatkówki, zapalenie nerwu wzrokowego lub zapalenie naczyńówki;
- ⊕ niewrażliwość na co najmniej 3 z 5 klas leków przeciwgruźliczych stosowanych w leczeniu gruźlicy wielolekoopornej potwierdzona testami wrażliwości na leki;
- ⊕ rozpoznanie w testach przesiewowych: istotnego wydłużenia odstępu QT/QTc np. QTcF>450 ms lub ryzyko wystąpienia zaburzeń rytmu typu *Torsade de Pointes* lub jednoczesne przyjmowanie leków wydłużających odstępn QT/QTc<sup>1</sup>;
- ⊕ ciąża lub karmienie piersią.

**Dane z publikacji *Diacon 2009* dotyczące części 1. badania C208:**

**Kryteria włączenia:**

- wiek między 18-65 r.ż.;
- noworozpoznana MDR-TB określona za pomocą dodatniego wyniku w rozmazie z płwociny na obecność prątków kwasoopornych;
- oporność na INH oraz na RIF wykryta w teście wrażliwości na lek i/lub w szybkim teście przesiewowym (FASTPlaque-Response (Biotec) oraz GenoType MTBDRplus (Hain Lifescience)).

**Kryteria wykluczenia:**

- ⊕ niewrażliwość izolatów klinicznych na aminoglikozydy (inne niż streptomycynę) i fluorochinoliny;
- ⊕ leczenie lekami przeciwgruźliczymi w wywiadzie;
- ⊕ neurologiczne lub ciężkie objawy gruźlicy pozapłucnej;
- ⊕ pozytywny wynik na obecność wirusa HIV z liczbą komórek CD4+ mniejszą niż 300 komórek/ $\mu$ l;
- ⊕ otrzymywanie leków przeciwretrowirusowych i/lub przeciwwrzybiczych w ciągu ostatnich 90 dni;
- ⊕ znaczące zaburzenia rytmu serca;
- ⊕ nadwrażliwość na badany lek;
- ⊕ nadużywanie alkoholu i narkotyków;
- ⊕ choroby współtowarzyszące;
- ⊕ nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych;
- ⊕ ciąża lub karmienie piersią;
- ⊕ udział w innych badaniach klinicznych.

**Dane z publikacji *Diacon 2014* dotyczące części 2. badania C208:**

**Kryteria włączenia:**

- wiek między 18-65 r.ż.;
- noworozpoznana MDR-TB określona za pomocą dodatniego wyniku w rozmazie z płwociny na obecność prątków kwasoopornych;
- oporność na INH oraz na RIF wykryta w teście wrażliwości na lek i/lub w szybkim teście przesiewowym (FASTPlaque-Response (Biotec) oraz GenoType MTBDRplus (Hain Lifescience)).

**Kryteria wykluczenia:**

- ⊕ leczenie lekami przeciwgruźliczymi stosowanymi w MDR-TB w wywiadzie;
- ⊕ pozytywny wynik na obecność wirusa HIV z liczbą komórek CD4+ mniejszą niż 300 komórek/ $\mu$ l;
- ⊕ gruźlica pozapłucna z komplikacjami lub ciężkie objawy gruźlicy pozapłucnej lub objawy neurologiczne gruźlicy;
- ⊕ znaczące zaburzenia rytmu serca wymagające leczenia;
- ⊕ wartość skorygowanego odstępu QT>450 ms;
- ⊕ ryzyko wystąpienia zaburzeń rytmu typu *Torsade de Pointes* w wywiadzie;
- ⊕ nadużywanie alkoholu lub narkotyków;
- ⊕ choroby współtowarzyszące;
- ⊕ ciąża lub karmienie piersią;
- ⊕ stosowanie moksyflokscyny, gatyflokscyny i inhibitorów lub induktorów cytochromu P-450 3A4 było zabronione w czasie przyjmowania interwencji badanej oraz miesiąc po jego zakończeniu.



<b>C208: część 1 (publikacje Diacon 2009, Diacon 2012, dane NIH oraz z raportu EMA), część 2 (publikacja Diacon 2014, dane NIH oraz z raportu EMA) [39, 40, 41, 42, 46]</b>				
<b>Dane demograficzne – badanie C208, część 1</b>				
Parametr		Grupa badana (BED)		Grupa kontrolna (PLC)
Liczba chorych		23		24
Mężczyźni, n (%)		18 (78,3)		17 (70,8)
Wiek, Średnia (SD) [lata]		35,6 (11,66)		33,6 (11,04)
Wskaźnik BMI, mediana (zakres) [kg/m <sup>2</sup> ]		18,3 (14,1; 26,9)		18,5 (13,8; 30,9)
Rasa w ocenie badacza, n (%)	Czarna	13 (56,5)		13 (54,2)
	Biała	0 (0,0)		1 (4,2)
	Inna	10 (43,5)		10 (41,7)
Pozytywny wynik na obecność wirusa HIV, n (%)		3 (13,0)		3 (12,5)
Liczba komórek CD4+, mediana (zakres) [kom/mm <sup>3</sup> ]		675 (310; 1567)		591 (299; 1273)
Obecność jam w pęcherzykach płucnych, n (%)	Jamy ≥2 cm obustronnie	6 (26,1)		7 (29,2)
	Jamy ≥2 cm jednostronnie	14 (60,9)		13 (54,2)
	Brak jam ≥2 cm	3 (13,0)		4 (16,7)
Wynik testu wrażliwości na lek, n (%) <sup>^</sup>	Oporność na pirazyamid	10 (58,8)		14 (70,0)
	Oporność na etambutol	11 (64,7)		11 (55,0)
	Oporność na kanamycynę	1 (5,9)		2 (10,0)
	Oporność na ofloksacynę	1 (5,9)		2 (10,0)
	Oporność na etionamid	2 (11,8)		1 (5,0)
Leczenie podstawowe, n (%) <sup>^^</sup>	Kanamycyna lub amikacyna, etionamid i pirazyamid	23 (100,0)		24 (100,0)
	Ofloksacyna	23 (100,0)		23 (95,8)
	Etambutol	14 (60,9)		15 (62,5)
	Teryzydol lub cykloseryna	12 (52,2)		16 (66,7)
<b>Dane demograficzne – badanie C208, część 2</b>				
Parametr	Populacja ITT		Populacja mITT	
	Grupa badana (BED)	Grupa kontrolna (PLC)	Grupa badana (BED)	Grupa kontrolna (PLC)
Liczba chorych	79	81	66	66
Mężczyźni, n (%)	52 (65,8)	49 (60,5)	45 (68,2)	40 (60,6)
Wiek, Średnia [lata]	36,2 (SD=13,13)	35,8 (SD=11,01)	32 (zakres 18-63)	34 (zakres 18-57)
Rasa czarna w ocenie badacza, n (%)	b/d	b/d	24 (36,4)	25 (37,9)



C208: część 1 (publikacje <i>Diacon 2009</i> , <i>Diacon 2012</i> , dane NIH oraz z raportu EMA), część 2 (publikacja <i>Diacon 2014</i> , dane NIH oraz z raportu EMA) [39, 40, 41, 42, 46]						
Pozytywny wynik na obecność wirusa HIV, n (%) <sup>1</sup>		8 (10,1)	16 (19,8)	5 (7,6)	14 (21,2)	
Liczba komórek CD4+, mediana (zakres) [kom/mm <sup>3</sup> ] <sup>1</sup>		487 (340; 692)	435 (310; 670)	463 (352; 559)	446 (310; 667)	
Obecność jam w pęcherzykach płucnych, n (%) <sup>1</sup>	Jamy obustronnie	13 (16,5)	16 (19,8)	12 (18,2)	15 (22,7)	
	Jamy jednostronnie	50 (63,3)	49 (60,5)	42 (63,6)	41 (62,1)	
	Brak jam	16 (20,3)	16 (19,8)	12 (18,2)	10 (15,2)	
Obecność jam ≥2 cm w pęcherzykach płucnych, n (%)		b/d	b/d	54 (81,8)	56 (84,8)	
Typ gruźlicy, n (%) <sup>1</sup>	Brak danych		4 (5,1)	4 (4,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
	MDR-TB <sup>AAA</sup>	ogółem	75 (94,9)	73 (90,1)	66 (100,0)	66 (100,0)
		MDR <sub>H&amp;R</sub> -TB	40 (50,6)	b/d (61,0)*	39 (59,1)	46 (69,7)
		pre-XDR-TB	16 (20,3)	(15,6)*	15 (22,7)	12 (18,2)
XDR-TB		3 (3,8)	4 (4,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Stężenie albumin, n (%) <sup>1</sup>	Stopień 0-1		59 (74,7)	51 (63,0)	49 (74,2)	38 (57,6)
	Stopień 2		16 (20,3)	29 (35,8)	14 (21,2)	27 (40,9)
	Stopień 3		4 (5,1)	1 (1,2)	3 (4,5)	1 (1,5)
Stosowanie leków I linii w wywiadzie, n (%) <sup>1</sup>		72 (91,1)	70 (86,4)	60 (90,9)	58 (87,9)	
Wynik testu wrażliwości na lek, n (%) <sup>^</sup>	Oporność na pirazynamid		(66,2)*	(54,4)*	38/56 (67,9)	33/59 (55,9)
	Oporność na fluorochinolony		(15,9)*	(11,9)*	6/54 (11,1)	4/58 (6,9)
	Oporność na kanamycynę, amikacynę lub kapreomycynę		b/d	b/d	9/54 (16,7)	8/58 (13,8)
	Wrażliwość na co najmniej 3 leki ze schematu podstawowego		b/d	b/d	40/53 (75,5)	44/55 (80,0)
	Wrażliwość na leki iniekcyjne, n (%) <sup>1</sup>		(79,4)*	(82,1)*	45/54 (83,3)	50/58 (86,2)
Leczenie podstawowe, n (%) <sup>^^</sup>	Aminoglikozydy		b/d	b/d	64 (97,0)	63 (95,5)
	Fluorochinolony		b/d	b/d	66 (100,0)	65 (98,5)
	Etionamid lub protionamid		b/d	b/d	65 (98,5)	64 (97,0)
	Pirazynamid		b/d	b/d	65 (98,5)	61 (92,4)
	Etambutol		b/d	b/d	46 (69,7)	46 (69,7)
	Cykloseryna lub teryzidon		b/d	b/d	25 (37,9)	26 (39,4)
	Inne		b/d	b/d	4 (6,1)	6 (9,1)

**C208: część 1 (publikacje Diacon 2009, Diacon 2012, dane NIH oraz z raportu EMA), część 2 (publikacja Diacon 2014, dane NIH oraz z raportu EMA) [39, 40, 41, 42, 46]**

#### INTERWENCJA

##### Część 1:

- ⊗ **Interwencja badana:** chorzy otrzymywali BED w dawce 400 mg/dobę przez pierwsze 2 tygodnie, następnie między 3. a 8. tygodniem otrzymywali BED w dawce 200 mg 3razy/tydzień;
- ⊗ **Interwencja kontrolna:** chorzy otrzymywali placebo w postaci 4 tabletek raz/dobę przez pierwsze 2 tygodnie, następnie między 3. a 8. tygodniem otrzymywali placebo w postaci 2 tabletek 3razy/tydzień;

##### Część 2:

- ⊗ **Interwencja badana:** chorzy otrzymywali BED w dawce 400 mg/dobę przez pierwsze 2 tygodnie, następnie między 3. a 24. tygodniem otrzymywali BED w dawce 200 mg 3razy/tydzień;
- ⊗ **Interwencja kontrolna:** chorzy otrzymywali placebo w postaci 4 tabletek raz/dobę przez pierwsze 2 tygodnie, następnie między 3. a 24. tygodniem otrzymywali placebo w postaci 2 tabletek 3razy/tydzień;

**Leczenie podstawowe\*\*:** wszyscy chorzy przez cały okres trwania badania otrzymywali doustnie wielolekową terapię przeciwgruźliczą dobraną przed rozpoczęciem badania w zależności od indywidualnej tolerancji chorego:

##### Część 1 – 104 tyg.:

- ⊗ kanamycyna (750-1000 mg) lub amikacyna (750-1000 mg) tylko w fazie intensywnej leczenia;
- ⊗ ofloksacyna (600-800 mg) lub cyproflaksycyna (1000-1500 mg);
- ⊗ etionamid (500-750 mg) lub protionamid (500-1000 mg);
- ⊗ pirazynamid (1200-1600 mg) – tylko w fazie intensywnej leczenia;
- ⊗ cykloseryna (500-750 mg) lub teryzydron (500-750 mg) lub etambutol (1000-1200 mg)\*.

##### Część 2 – 120 tyg. (w raporcie EMA przedstawiono liczbę chorych (%) przyjmujących dany lek:

- ⊗ aminoglikozydy: 153 (95,6);
- ⊗ fluorochinolony: 159 (99,4):
  - ⊗ cyprofloksacyna: 34 (21,3);
  - ⊗ lewofloksacyna: 4 (2,5);
  - ⊗ moksyflokscyna: 2 (1,3);
  - ⊗ ofloksacyna: 119 (74,4);
- ⊗ amoksycylina+kwas klawulanowy: 1 (0,6);
- ⊗ kapreomycyna: 8 (5,0);
- ⊗ cykloseryna: 38 (23,8);
- ⊗ etambutol: 104 (65,0);
- ⊗ etionamid: 135 (84,4);
- ⊗ pas-c: 12 (7,5);
- ⊗ protionamid: 21 (13,1);
- ⊗ pirazynamid: 149 (93,1);
- ⊗ teryzidon: 29 (18,1).

#### PUNKTY KOŃCOWE

##### Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- ⊗ czas do konwersji posiewu płwociny (część 1. i część 2.);
- ⊗ uzyskanie konwersji posiewu płwociny (część 1. i część 2.);
- ⊗ wyleczenie (część 2.);
- ⊗ uzyskanie konwersji rozmazu płwociny (część 1.);
- ⊗ profil bezpieczeństwa (część 1. i część 2.).

##### Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- ⊗ punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki bedakiliny;
- ⊗ testy lekowrażliwości.

\*dane zawarte w raporcie EMA;

^wynik testu wrażliwości dla 37 chorych, w tym 17 chorych z grupy badanej oraz 20 chorych z grupy kontrolnej;

---

<sup>^^3</sup> chorych z grupy kontrolnej otrzymywało alternatywne leki na MDR-TB: dapson, kapreomycynę, klarytromycynę oraz izoniazyd;

<sup>^^</sup>dla 20 chorych z populacji mITT (12 chorych z grupy badanej oraz 8 chorych z grupy kontrolnej) nie można było oznaczyć wrażliwości na INH oraz RIF, dlatego zostali oznaczeni jako chorzy MDR, bazując na wcześniejszych wynikach badań wrażliwości lekowej. W związku z tym suma chorych MDR-TB oraz pre-XDR-TB nie osiąga 100%;

\*dane demograficzne podane jedynie w wartościach procentowych;

\*\*dane opisujące szczegółowy schemat leczenia podstawowego podane jedynie do części 1 badania na podstawie publikacji *Diacon 2009*;

Źródło: opracowanie własne.

---

**Guglielmetti 2014 [ref]**

**METODYKA**

**Badanie retrospektywne, jednoramienne, jednoośrodkowe**

**Przydział chorych do grupy:** do badania włączano chorych na MDR-TB, leczonych bedakiliną przez co najmniej miesiąc pomiędzy styczniem 2011 roku, a lipcem 2013 roku w ośrodku sanatoryjnym Bligny Hospital w Paryżu we Francji;

**Skala NOS:**

Dobór próby: \*\*\*;

Porównywalność: n/d;

Punkt końcowy: \*\*\*;

**Skala NICE:** 5/8

**Opis utraty chorych z badania:** nie utracono żadnego chorego (badanie retrospektywne);

**Wyniki dla populacji ITT:**

- ⊗ ocena skuteczności – nie: wynik dla wszystkich chorych z dodatnim wynikiem hodowli posiewu bakteryjnego (N=29) lub dla wszystkich chorych z dodatnim wynikiem rozmazu (N=29);
- ⊗ ocena bezpieczeństwa – tak;

**Klasyfikacja AOTM:** IVC;

**Sponsor:** grant (Italian Society for Infectious and Tropical Disease);

**Liczba ośrodków:** 1 (Francja);

**Okres obserwacji:**

- ⊗ ocena skuteczności – 24 tygodnie (czas trwania leczenia);
- ⊗ ocena profilu bezpieczeństwa – przez cały czas trwania badania od stycznia 2011 roku do lutego 2014 roku;

**Analiza statystyczna:**  $p < 0,05$ .

**POPULACJA**

**Kryteria włączenia:**

- ⊗ rozpoznanie MDR-TB.

**Kryteria wykluczenia:**

- ⊗ b/d.

**Dane demograficzne**

Parametr	Grupa badana (BED)	
Liczba chorych	35	
Mężczyźni, n (%)	28 (80,0)	
Wiek, mediana (rozstęp kwartylowy) [lata]	39 (31; 41)	
Wskaźnik BMI, mediana (rozstęp kwartylowy) [kg/m <sup>2</sup> ]	19,4 (17,4; 22)	
Miejsce urodzenia chorego, n (%)	Europa Zachodniej	27 (77,1)
	Afryka	5 (14,3)
	Azja	2 (5,7)
	Francja	1 (2,9)
Pozytywny wynik na obecność wirusa HIV, n (%)	0 (0,0)	
Pozytywny wynik na obecność wirusa HCV, n (%)	18 (51,4)	
Występowanie chorób współistniejących, n (%)	8 (22,9) <sup>^</sup>	
Stężenie albumin, mediana (rozstęp kwartylowy) [g/dl]	32 (26,2; 34,9)	
Postać choroby, n (%)	Płucna	29 (82,9)

<b>Guglielmetti 2014 [ref]</b>		
	Płucna+pozapłucna	5 (14,3) <sup>^^</sup>
	Pozapłucna	1 (2,9)
Typ gruźlicy, n(%)	MDR-TB (wrażliwość na fluorochinolony oraz dożyłne leki drugiej linii)	2 (5,7)
	MDR-TB (oporność na fluorochinolony oraz wrażliwość na dożyłne leki drugiej linii)	10 (28,6)
	MDR-TB (wrażliwość na fluorochinolony oraz oporność na dożyłne leki drugiej linii)	4 (11,4)
	XDR-TB	19 (54,3)
Zajęcie obustronne płuc, n (%)		26 (76,5) <sup>^^</sup>
Obecność jam w pęcherzykach płucnych na obrazie RTG, n (%)		29 (85,3) <sup>^^</sup>
Dodatni wynik w badaniu rozmazu przed terapią BED, n (%)		29 (85,3) <sup>^^</sup>
Stosowanie leków na TB przed terapią BED, n (%)	Brak	11 (31,4)
	Leki w I linii leczenia	7 (20,0)
	Leki w II linii leczenia	17 (48,6)
Stosowanie leków I linii na MDR-TB przed terapią BED, n (%)		9 (25,7)
Czas trwania leczenia chorych w I linii na MDR-TB przed terapią BED, mediana (zakres) [dni]		85 (47; 171)
Stosowanie leków dożylnych, n (%)		13 (37,1)
Nadużywanie alkoholu, n (%)		7 (20,0)
Liczba leków, na które stwierdzono oporność podczas wykonywania testów na lekooporność, mediana (rozstęp kwartyłowy)		9 (7; 10)
Wynik testu wrażliwości na lek, n (%) <sup>^</sup>	Oporność na pirazynamid	25 (71,4)
	Oporność na etambutol	28 (80,0)
	Oporność na streptomycynę	32 (91,4)
	Oporność na ofloksacynę	29 (82,9)
	Oporność na moksyfloksacynę	21 (60,0)
	Oporność na amikacynę	11 (31,4)
	Oporność na kapreomycynę	14 (40,0)
	Oporność na kanamycynę	21 (60,0)
	Oporność na etionamid	28 (80,0)
	Oporność na cykloserynę	21 (60,0)
	Oporność na PAS	11 (31,4)
Oporność na linezolid	0 (0,0)	
Liczba leków stosowanych jako leczenie podstawowe, mediana (rozstęp kwartyłowy)		4 (3; 5)
Leczenie chirurgiczne w trakcie trwania badania, n (%)		9 (25,7) <sup>#</sup>
Czas wykonania operacji chirurgicznej od momentu rozpoczęcia badania, mediana (zakres) [dni]		111 (b/d)

### Guglielmetti 2014 [ref]

#### INTERWENCJA

**Interwencja badana:** chorzy otrzymywali BED w dawce 400 mg/dobę przez pierwsze 2 tygodnie, następnie otrzymywali BED w dawce 200 mg 3razy/tydzień, maksymalnie przez 6 miesięcy lub do uzyskania konwersji posiewu płwociny lub rozmazu do lutego 2014 roku (data zakończenia zbierania danych w badaniu);

**Leczenie podstawowe:** wszyscy chorzy przez cały okres trwania badania otrzymywali doustnie wielolekową terapię przeciwgruźliczą w zależności od indywidualnej tolerancji chorego. W publikacji przedstawiono liczbę chorych (%) przyjmujących dany lek:

- ⊗ linezolid: 33 (94,3);
- ⊗ PAS: 26 (74,3);
- ⊗ amikacyna: 25 (71,4);
- ⊗ imipenem+kwas klawulanowy: 23 (65,7);
- ⊗ cykloseryna: 19 (54,3);
- ⊗ fluorochinolony: 16 (45,7);
- ⊗ etambutol: 11 (31,4);
- ⊗ pyrazynamid: 10 (28,6);
- ⊗ etionamid: 8 (22,9);
- ⊗ klofazymina: 5 (14,3).

31 (88,6%) chorych otrzymywało terapię zawierającą co najmniej fluorochinolony lub dożylnie leki drugiego wyboru: 15 chorych z XDR-TB oraz 16 chorych z MDR-TB.

#### PUNKTY KOŃCOWE

**Punkty końcowe uwzględnione w analizie:**

- ⊗ czas do konwersji posiewu płwociny;
- ⊗ uzyskanie konwersji posiewu płwociny;
- ⊗ czas do konwersji rozmazu płwociny;
- ⊗ uzyskanie konwersji rozmazu płwociny;
- ⊗ profil bezpieczeństwa.

^jako choroby współistniejące najczęściej wymieniano: cukrzycę u 5 (14,3%) chorych oraz niewydolność nerek u 2 (5,7%)

^w tym 2 (5,7%) chorych na gruźlicę narządów płciowych oraz po 1 (2,9%) chorym na gruźlicę układu kostno-stawowego w obrębie jamy brzusznej, gruźlicę mięśnia sercowego, gruźlicę krtani

^^w przeliczeniu na 34 chorych

#w tym u 5 (14,3%) chorych wykonano lobektomię, u 2 (5,7%) chorych wykonano bilobektomię oraz u 2 (5,7%) chorych wykonano pneumonektomię

Źródło: opracowanie wtórne

**C209 (dane NIH) [47]**

**METODYKA**

**Badanie eksperymentalne, prospektywne, jednoramienne, otwarte, wieloośrodkowe, międzynarodowe**

**Przydział chorych do grup:** n/d;

**Skala NOS:**

Dobór próby: \*\*\*;

Porównywalność: n/d;

Punkt końcowy: \*\*;

**Skala NICE: 6/8;**

**Opis utraty chorych z badania:** do badania włączono 241 chorych, z czego 233 otrzymało leczenie. Utracono 30 (12,9%) chorych, z powodu: zgonu (5 chorych, 2,1%), zdarzeń niepożądanych (3 chorych, 1,3%), braku danych dla całego okresu obserwacji (2 chorych, 0,9%), zakłóceń w protokole (5 chorych, 2,1%), wycofania zgody na uczestnictwo w badaniu (8 chorych, 3,4%), niespełniania kryteriów włączenia/wykluczenia (5 chorych, 2,1%), innych (2 chorych, 0,9%);

**Wyniki dla populacji ITT:**

ocena skuteczności: nie - populacja mITT, jako wszyscy chorzy z populacji ITT (zrandomizowani, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku) z wyjątkiem:

- ⊗ chorych, których wyniki MGIT nie pozwalają na ocenę pierwszorzędných punktów końcowých (negatywny wynik na obecność prątków gruźlicy przed rozpoczęciem badania lub brak wyników po 8 tygodniach od rozpoczęcia przyjmowania badanego leku);
- ⊗ chorzy z gruźlicą lekowrażliwą lub postacią XDR-TB lub chorzy, których nie można było zakwalifikować do grupy z MDR-TB na podstawie testów wrażliwości na leki;

ocena bezpieczeństwa: tak - populacja ITT

**Klasyfikacja AOTM:** nie można ocenić na podstawie klasyfikacji AOTM;

**Sponsor:** Janssen Infectious Diseases BVBA;

**Liczba ośrodków:** 33; ośrodki na terenie Chin, Estonii, Kenii, Korei, Łotwy, Peru, Filipin, Rosji, Południowej Afryki, Tajlandii, Turcji i Ukrainy;

**Okres obserwacji:** 120 tyg. (czas trwania leczenia– 24 tyg., następnie do 72.-96. tygodnia (lub krócej, jeśli schemat podstawowy był podawany przez co najmniej 48 tyg. od uzyskania pierwszego ujemnego posiewu płwociny) wszyscy chorzy otrzymywali standardową terapię przeciwgruźliczą opartą na wytycznych. U chorych, u których leczenie było zakończone przed 96. tygodniem dodatkowo prowadzono co najmniej 24-tygodniowy okres obserwacji bez stosowania żadnego leczenia);

**Analiza statystyczna:** n/d.

**POPULACJA**

**Kryteria włączenia:**

- ⊗ wiek między 18-65 r.ż.;
- ⊗ noworozpoznana lub leczona wcześniej gruźlica płuc MDR-TB lub XDR-TB określona za pomocą dodatniego wyniku w rozmazie z płwociny na obecność prątków kwasooporných;
- ⊗ wyrażenie zgody na poddanie się testowi na nosicielstwo wirusa HIV;
- ⊗ wyrażenie gotowości chorego na przerwanie stosowania leków przeciwgruźliczych przez 7 dni wstępnego okresu eliminacji leku z organizmu;
- ⊗ masa ciała w normie;
- ⊗ wyrażenie gotowości chorego na hospitalizację w ramach standardowej opieki.

**Kryteria wykluczenia:**

- ⊗ znaczące zaburzenia rytmu serca wymagające stosowania leków;
- ⊗ pozytywny wynik na obecność wirusa HIV z liczbą komórek CD4+ mniejszą niż 300 komórek/μl;
- ⊗ gruźlica pozapłucna z komplikacjami lub ciężkie objawy gruźlicy pozapłucnej lub objawy neurologiczne gruźlicy;
- ⊗ wymagana interwencja chirurgiczna w związku z leczeniem gruźlicy;
- ⊗ rozpoznane zapalenie siatkówki, zapalenie nerwu wzrokowego lub zapalenie naczyńiówki;
- ⊗ niewrażliwość na co najmniej 3 z 5 klas leków przeciwgruźliczych stosowanych w leczeniu gruźlicy

C209 (dane NIH) [47]	
<p>wielolekoopornej potwierdzona testami wrażliwości na leki;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ ciąża lub karmienie piersią.</li> </ul>	
Dane demograficzne	
Parametr	Grupa badana (BED)
Liczba chorych	233
Mężczyźni, n (%)	150 (64,4)
Wiek, Średnia (SD) [lata]	34,6 (12,09)
INTERWENCJA	
<p><b>Interwencja badana:</b> chorzy otrzymywali BED w dawce 400 mg/dobę przez pierwsze 2 tygodnie, następnie między 3. a 24. tygodniem otrzymywali BED w dawce 200 mg 3razy/tydzień;</p> <p><b>Leczenie podstawowe:</b> wszyscy chorzy przez cały okres trwania badania (24 tyg.) otrzymywali doustnie wielolekową terapię przeciwgruźliczą w zależności od indywidualnej tolerancji chorego. W raporcie EMA leki przedstawiono liczbę chorych (%) przyjmujących dany lek:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ aminoglikozydy: 167 (71,7);</li> <li>⊗ fluorochinolony: 208 (89,3); <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ cyprofloksacyna: 9 (3,9);</li> <li>⊗ gatifloksacyna: 1 (0,4);</li> <li>⊗ lewofloksacyna: 71 (30,5);</li> <li>⊗ moksyfloksacyna: 1 (0,4);</li> <li>⊗ ofloksacyna: 122 (52,4);</li> <li>⊗ sparfloksacyna: 5 (2,1);</li> </ul> </li> <li>⊗ makrolid: 23 (9,9);</li> <li>⊗ amoksycylina+kwas klawulanowy: 23 (9,9);</li> <li>⊗ kapreomycyna: 55 (23,6);</li> <li>⊗ klofazymina: 13 (5,6);</li> <li>⊗ cykloseryna: 65 (27,9);</li> <li>⊗ etambutol: 120 (51,5);</li> <li>⊗ etionamid: 98 (42,1);</li> <li>⊗ imipenem: 1 (0,4);</li> <li>⊗ izoniazyd: 30 (12,9);</li> <li>⊗ linezolid: 13 (5,6);</li> <li>⊗ pas-c: 108 (46,4);</li> <li>⊗ protionamid: 85 (36,5);</li> <li>⊗ pirazynamid: 177 (76,0);</li> <li>⊗ ryfampicyna: 1 (0,4);</li> <li>⊗ teryzidon: 70 (30,0);</li> <li>⊗ tioacetazon: 3 (1,3).</li> </ul>	
PUNKTY KOŃCOWE	
<p><b>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ czas do konwersji posiewu płwociny;</li> <li>⊗ uzyskanie konwersji posiewu płwociny;</li> <li>⊗ profil bezpieczeństwa.</li> </ul>	

Źródło: opracowanie własne.



## 12.8. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów

Tabela

43.

Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – I etap

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Ashby 2008</i> [49]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd systematyczny, wyszukiwanie zakończone w listopadzie 2007 r., brak badań dla bedakiliny
<i>Barry 2007</i> [50]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny wg kryteriów Cook
<i>Beena 2013</i> [51]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny wg kryteriów Cook
<i>Burman 2010</i> [52]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny wg kryteriów Cook
<i>Calligaro 2014</i> [53]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny wg kryteriów Cook
<i>Chan 2013</i> [54]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny wg kryteriów Cook
<i>Dooley 2013</i> [56]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny wg kryteriów Cook
<i>Engohang-Ndong 2012</i> [57]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny wg kryteriów Cook
<i>Field 2013</i> [58]	Niewłaściwa interwencja	Przegląd systematyczny dla delamanidu
<i>Ginsberg 2010</i> [59]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny wg kryteriów Cook
<i>Goel 2014</i> [60]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny wg kryteriów Cook
<i>Gothi 2011</i> [61]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny wg kryteriów Cook
<i>Grosset 2012</i> [62]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny wg kryteriów Cook
<i>Kwon 2014</i> [63]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny wg kryteriów Cook
<i>Mingote 2014</i> [64]	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie pogładowe
<i>Neurmberger 2009</i> [65]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny wg kryteriów Cook
<i>Nuermberger 2010</i> [66]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny wg kryteriów Cook
<i>Otto-Knapp 2014</i> [67]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny wg kryteriów Cook
<i>Pontali 2013</i> [68]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny wg kryteriów Cook
<i>Rivers 2008</i> [69]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny wg kryteriów Cook
<i>Sloan 2013</i> [71]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny wg kryteriów Cook
<i>Villemagne 2012</i> [72]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny wg kryteriów Cook
<i>Wong 2013</i> [73]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny wg kryteriów Cook
<i>Zumla 2014</i> [74]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny wg kryteriów Cook

Źródło: opracowanie własne

Tabela

44.

Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – II etap

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Diacon 2013</i> [55]	Niewłaściwa populacja	Chorzy z gruźlicą nielekooporną
<i>Rustomjee 2008</i> [70]	Niewłaściwa populacja	Chorzy z gruźlicą nielekooporną

Źródło: opracowanie własne

## 12.9. Skale oceny jakości badań

**Tabela**  
**Kryteria Cook**

45.

Kryteria Cook	Tak/Nie
Sprecyzowane pytanie badawcze:	
Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania:	
Predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych:	
Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy:	
Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań:	
Podsumowanie (ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych powyżej kryteriów)	

**Tabela**  
**Ocena jakości danych wg skali Jadad**

46.

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
Czy badanie opisano jako randomizowane?		
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?		
Czy podano informacje o utracie chorych z badania i okresu obserwacji?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?		
<b>SUMA PUNKTÓW</b>		

**Tabela**  
**Ocena jakości danych wg skali NICE**

47.

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?		
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?		
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?		
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?		
5. Czy dane były poprawnie analizowane?		
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?		
7. Czy opisano jasno wyniki badania?		
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?		
<b>SUMA PUNKTÓW</b>		

**Tabela**  
**Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych**

48.

**SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADANIA KOHORTOWE**

Uwaga: badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach "Dobór próby" i "Punkt końcowy". W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.

**Dobór próby**

1) Reprezentatywność kohorty narażonej

- a) w pełni reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego \_\_\_\_\_ (proszę wypisać) w danej społeczności \*
- b) w pewnym stopniu reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego \_\_\_\_\_ w danej społeczności \*
- c) określona grupa użytkowników (np. pielęgniarki, wolontariusze)
- d) nie określono metody doboru kohorty

2) Dobór kohorty bez narażenia

- a) z tej samej co narażona kohorta \*
- b) z innego środowiska (z innej populacji)
- c) nie określono metody doboru kohorty bez narażenia

3) Stwierdzenie narażenia

- a) dane pewne (np. dokumentacja zabiegu chirurgicznego) \*
- b) ustrukturyzowany wywiad \*
- c) raportowane przez chorego w formie pisemnej
- d) nie określono

4) Wykazano, że badany punkt końcowy nie występował na początku badania

- a) tak \*
- b) nie

**Porównywalność**

1) Porównywalność kohort na podstawie planu badania lub analizy

- a) w badaniu uwzględniono \_\_\_\_\_ (proszę wybrać najbardziej istotny czynnik) \*

- b) w badaniu uwzględniono dodatkowy czynnik (to kryterium można zmodyfikować tak, aby dotyczyło innego istotnego czynnika) \*

**Punkt końcowy**

1) Ocena wystąpienia punktu końcowego

- a) niezależna ocena z zaślepieniem \*
- b) odwołanie do dokumentacji \*
- c) raportowane przez chorego
- d) nie określono

2) Czy okres obserwacji był odpowiednio długi, aby wystąpił punkt końcowy?

- a) tak (proszę wybrać odpowiedni okres obserwacji dla badanego punktu końcowego) \*
- b) nie

3) Poprawność obserwacji kohort

- a) pełna obserwacja – znane losy wszystkich chorych \*
- b) małe prawdopodobieństwo błędu systematycznego na skutek utraty chorych z okresu obserwacji – niewielka liczba utraconych chorych - > \_\_\_\_ % ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) lub odniesiono się losów chorych utraconych \*
- c) < \_\_\_\_% ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) i brak odniesienia do losów chorych utraconych
- d) nie określono

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

49.

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

Tabela

50.

Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii<sup>1</sup>

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przeгляд systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją <sup>2</sup>
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji <sup>3</sup>
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przeгляд systematyczny badań obserwacyjnych
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne)
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest <sup>4</sup>
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest <sup>5</sup>
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów
	IVD	Opis przypadku
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów

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

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

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

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

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

## 13. Spis tabel

Tabela 1. Definicje typów oporności <i>Mycobacterium tuberculosis complex</i> .....	18
Tabela 2. Oszacowanie populacji docelowej na podstawie danych GUS, WHO i IGiChP .....	20
Tabela 3. Kryteria rozpoznania gruźlicy wg ECDC i WHO .....	25
Tabela 4. Podział leków przeciwgruźliczych ze względu na ich mechanizm działania .....	27
Tabela 5. Podsumowanie zagranicznych wytycznych klinicznych dotyczących postępowania w przypadku gruźlicy wielolekoopornej.....	32
Tabela 6. Podsumowanie zagranicznych rekomendacji dotyczących stosowania BED w przypadku gruźlicy wielolekoopornej .....	35
Tabela 7. Zalecenia dotyczące postępowania w leczeniu gruźlicy wielolekoopornej u dorosłych chorych na podstawie zaleceń Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc z 2013 r.....	37
Tabela 8. Koszt hospitalizacji w analizowanym wskazaniu .....	42
Tabela 9. Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje .....	55
Tabela 10. Charakterystyka badań włączonych do analizy .....	61
Tabela 11. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy na podstawie badań C208 oraz C209.....	64
Tabela 12. Czas do konwersji posiewu plwociny na podstawie badania C208, części 1., (publikacje <i>Diacon 2009</i> oraz <i>Diacon 2012</i> ) i części 2. (publikacja <i>Diacon 2014</i> i dane <i>NIH</i> ).....	72
Tabela 13. Częstość uzyskania konwersji posiewu plwociny na podstawie badania C208, części 1. (publikacja <i>Diacon 2009</i> oraz <i>Diacon 2012</i> ) i części 2. (publikacja <i>Diacon 2014</i> i dane <i>NIH</i> ).....	73

---

Tabela 14. Częstość uzyskania konwersji posiewu płwociny w poszczególnych podgrupach chorych na podstawie badania C208, części 2. (publikacja <i>Diacon 2014</i> ) .....	74
Tabela 15. Częstość wyleczenia na podstawie badania C208, części 2. (publikacja <i>Diacon 2014</i> ) .....	74
Tabela 16. Uzyskanie konwersji rozmazu płwociny na podstawie badania C208, części 1. (publikacja <i>Diacon 2009</i> ).....	75
Tabela 17. Podsumowanie skuteczności dla porównania bedakiliny w skojarzeniu ze schematem podstawowym względem schematu podstawowego na podstawie badania C208 (część 1. i część 2.).....	78
Tabela 18. Czas do konwersji posiewu płwociny na podstawie badania <i>Guglielmetti 2014</i> ..	83
Tabela 19. Analiza jednoczynnikowa Cox'a czasu do konwersji posiewu płwociny na podstawie badania <i>Guglielmetti 2014</i> .....	83
Tabela 20. Analiza wieloczynnikowa Cox'a czasu do konwersji posiewu płwociny na podstawie badania <i>Guglielmetti 2014</i> .....	84
Tabela 21. Uzyskanie konwersji posiewu płwociny na podstawie badania <i>Guglielmetti 2014</i> .....	85
Tabela 22. Czas do konwersji rozmazu płwociny na podstawie badania <i>Guglielmetti 2014</i> ..	85
Tabela 23. Uzyskanie konwersji rozmazu płwociny na podstawie badania <i>Guglielmetti 2014</i> .....	86
Tabela 24. Czas do konwersji posiewu płwociny na podstawie badania C209 ( <i>dane NIH</i> ) ...	86
Tabela 25. Uzyskanie konwersji posiewu płwociny na podstawie badania C209 ( <i>dane NIH</i> ) .....	87
Tabela 26. Częstość występowania zgonów na podstawie badania C208, części 1. (publikacja <i>Diacon 2012, dane z raportu EMA</i> ) i części 2. (publikacja <i>Diacon 2014</i> ) .....	90

---

---

Tabela 27. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie części 1. ( <i>dane z raportu EMA</i> ) i 2. badania C208 (publikacja <i>Diacon 2014</i> i <i>dane z raportu EMA</i> ).....	91
Tabela 28. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych na podstawie badania C208, części 1., (publikacja <i>Diacon 2009</i> , <i>dane z raportu EMA</i> ) i części 2. (publikacja <i>Diacon 2014</i> , <i>dane NIH</i> , <i>dane z raportu EMA</i> ).....	96
Tabela 29. Częstość występowania innych niż ciężkie zdarzenia niepożądane na podstawie badania C208, części 1. (publikacje <i>Diacon 2009</i> , <i>Diacon 2012*</i> oraz <i>dane NIH**</i> ) i części 2. (publikacja <i>Diacon 2014</i> i <i>dane NIH</i> ).....	101
Tabela 30. Podsumowanie bezpieczeństwa dla porównania bedakiliny względem placebo w badaniu C208 (część 1. i część 2.).....	112
Tabela 31. Częstość występowania zgonu na podstawie badania <i>Guglielmetti 2014</i> .....	129
Tabela 32. Częstość występowania działań niepożądanych na podstawie badania <i>Guglielmetti 2014</i> .....	130
Tabela 33. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie badania <i>Guglielmetti 2014</i> .....	130
Tabela 34. Częstość występowania zgonu na podstawie badania C209 ( <i>dane z raportu EMA</i> ).....	132
Tabela 35. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie badania C209 ( <i>dane z raportu EMA</i> ).....	132
Tabela 36. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych na podstawie badania C209 ( <i>dane z raportu EMA</i> oraz <i>dane NIH</i> ).....	134
Tabela 37. Częstość występowania innych niż ciężkie zdarzeń niepożądanych na podstawie badania C209 ( <i>dane NIH</i> ).....	138
Tabela 38. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie raportu PBRRER dla okresu 28.12.2012 r. - 05.09.2014 r. ....	140

---



---

Tabela 39 Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla bedakiliny w populacji docelowej.....	156
Tabela 40. Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> ...	158
Tabela 41. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – I i II etap .....	160
Tabela 42. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych .....	161
Tabela 43. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – I etap.....	177
Tabela 44. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – II etap.....	177
Tabela 45. Kryteria Cook.....	178
Tabela 46. Ocena jakości danych wg skali Jadad.....	178
Tabela 47. Ocena jakości danych wg skali NICE.....	179
Tabela 48. Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych .....	179
Tabela 49. Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE.....	180
Tabela 50. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii <sup>1</sup> .....	181

---

---

## 14. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – I etap .....	47
Rysunek 2. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – II etap .....	53
Rysunek 3. Schemat przebiegu części 1. badania C208 oraz okresy obserwacji raportowane w poszczególnych źródłach danych.....	59
Rysunek 4. Schemat przebiegu części 2. badania C208 oraz okresy obserwacji raportowane w poszczególnych źródłach danych.....	60
Rysunek 5. Schemat przebiegu badania C209 oraz okresy obserwacji raportowane w poszczególnych źródłach danych.....	60

---

## 15. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA)*, Warszawa 2009
2. Augustynowicz-Kopeć E., Zwolska E., *Gruźlica lekooporna w Polsce*, Nowa Medycyna 2009, 1: 50-55, <http://www.czytelniamedyczna.pl/1252,gruzlica-lekooporna-w-polsce.html> (data dostępu: 01.12.2014 r.)
3. Caminero J., Pena M., Campos-Herrero M. i in., *Exogenous Reinfection with Tuberculosis on a European Island with a Moderate Incidence of Disease*, Am J Respir Crit Care Med, 2001, 163: 717-720
4. Centers for Disease Control and Prevention, *Treatment of tuberculosis*, Morbidity and Mortality Weekly Report, Recommendations and Reports, 2003, 52 (RR-11)
5. Charakterystyka produktu leczniczego *Deltyba<sup>®</sup>*, [http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20140428126881/anx\\_126881\\_pl.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20140428126881/anx_126881_pl.pdf) (data dostępu: 09.06.2014)
6. Charakterystyka produktu leczniczego *Sirturo<sup>®</sup>*, [http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20140305127843/anx\\_127843\\_pl.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20140305127843/anx_127843_pl.pdf) (data dostępu: 01.12.2014 r.)
7. Cook D. J., Mulrow C.D., Haynes R.B., Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions, Ann Intern Med. 1997 Mar 1;126(5):376-80
8. EMA, *Public summary of opinion on orphan designation*, 17 marca 2014, [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Orphan\\_designation/2009/10/WC500005305.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2009/10/WC500005305.pdf) (data dostępu: 01.12.2014 r.)
9. Główny Urząd Statystyczny, *Podstawowe informacje o rozwoju demograficznym Polski do 2013 roku*, Materiał na konferencję prasową w dniu 30 stycznia 2014r, [http://stat.gov.pl/cps/rde/xbcr/gus/L\\_podst\\_inf\\_o\\_rozwoju\\_dem\\_pl\\_do\\_2013.pdf](http://stat.gov.pl/cps/rde/xbcr/gus/L_podst_inf_o_rozwoju_dem_pl_do_2013.pdf) (data dostępu: 01.12.2014 r.)
10. Główny Urząd Statystyczny, *Zdrowie I Ochrona Zdrowia w 2012 roku*, Warszawa 2013
11. GRADE Working Group, *Grading quality of evidence and strength of recommendations*, BMJ 2004; 328:1490

- 
12. Higgins J.P.T., Green S. (editors), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0*, The Cochrane Collaboration 2011, [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org) (data dostępu: 01.12.2014 r.)
  13. Informator o umowach NFZ: <https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/> (data dostępu: 01.12.2014 r.)
  14. Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc, *Co należy wiedzieć o gruźlicy – jej objawach, wykrywaniu i leczeniu*, <http://www.igichp.edu.pl/subpag/conalezy.html>, (data dostępu: 01.12.2014 r.)
  15. Jadad A.R., Moore R.A., Carroll D. i in., *Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?* Control of Clinical Trials 1996; 17: 1-12.
  16. Korzeniewska-Koseła M. (red.), *Gruźlica i choroby układu oddechowego w Polsce w 2013 roku*, Biuletyn Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc, Warszawa 2014
  17. Kozińska M., Brzostek A., Krawiecka D. i in., *Gruźlica lekooporna typu MDR, pre-XDR i XDR w Polsce w latach 2000-2009*, Pneumonol. Alergol. Pol. 2011, 79 (4): 278-287
  18. Łanda K. (red.). *Pricing. Ceny leków refundowanych, negocjacje i podział ryzyka*, Wydawnictwo CEESTAHC, Kraków/Warszawa 2009, str. 244-258
  19. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2014 r.
  20. Perrin FM, Lipman MC, McHugh TD, Gillespie SH. Biomarkers of treatment response in clinical trials of novel antituberculosis agents. *Lancet Infect Dis.* 2007 Jul;7(7):481-90.
  21. PRISMA Statement <http://www.prisma-statement.org/statement.htm> (data dostępu 01.12.2014 r.).
  22. Quality assessment for Case series, Formularz NICE, [http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/Appendix\\_04\\_qualityofcase\\_series\\_form\\_preop.pdf](http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/Appendix_04_qualityofcase_series_form_preop.pdf) (data dostępu 01.12.2014 r.).
  23. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
-

- 
24. Szczeklik A, red. *Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2012*. Medycyna praktyczna, Kraków 2012, strony: 707-718
25. *Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych*, Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696
26. Wells G.A., Shea B., O'Connell D. i in., *The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses*, [http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/nosgen.pdf](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/nosgen.pdf) (data dostępu 01.12.2014 r.)
27. WHO, IUATLD, Royal Netherlands Tuberculosis Association. *Revised international definitions in tuberculosis control*. Int J Tuberc Lung Dis 2001; 5: 213–15.
28. WHO, *Global tuberculosis report 2013* [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/91355/1/9789241564656\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/91355/1/9789241564656_eng.pdf?ua=1) (data dostępu: 01.12.2014 r.)
29. WHO, *Tuberculosis country profiles, Poland profile 2012*, [https://extranet.who.int/sree/Reports?op=Replet&name=%2FWHO\\_HQ\\_Reports%2FG2%2FPROD%2FEXT%2FTBCountryProfile&ISO2=PL&LAN=EN&outtype=html](https://extranet.who.int/sree/Reports?op=Replet&name=%2FWHO_HQ_Reports%2FG2%2FPROD%2FEXT%2FTBCountryProfile&ISO2=PL&LAN=EN&outtype=html), (data dostępu: 01.12.2014 r.)
30. *Zalecenia Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc dotyczące rozpoznawania, leczenia i zapobiegania gruźlicy u dorosłych i dzieci*, Pneumonol. Alergol. Pol. 2013, 81 (4): 323-379
31. Zarządzenie Nr 89/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne, z późniejszymi zmianami.

### Wytyczne i rekomendacje

32. ECDC/ERS task force report, *European Union Standards of tuberculosis care*, Eur Respir J 2012, 39: 807-819
33. Lange C., Abubakar I., Alffenaar J. I in. *Management of patients with multidrug-resistant/extensively drug-resistant tuberculosis in Europe: a TBNET consensus statement*, Eur Respir J 2014, 44: 23-63
34. Rekomendacje Centers for Disease Control and Prevention, *Provisional CDC guidelines for the use and safety monitoring of bedaquiline fumarate (Sirturo®) for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis*, 2013, 62 (9)
-

- 
35. *Standardy Unii Europejskiej dotyczące opieki nad chorymi na gruźlicę, na podstawie: ECDC/ERS task force report. European Union standards for tuberculosis care*, oprac. Korzeniewska-Koseła M., 2012, <http://infekcje.mp.pl/wytyczne/show.html?id=77232> (data dostępu: 01.12.2014 r.)
36. WHO, *Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis – update*, 2011 [http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241501583\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241501583_eng.pdf) (data dostępu: 01.12.2014 r.)
37. WHO, *The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis, Interim policy guideline*, 2013 [http://www.wpro.who.int/philippines/topics/tuberculosis/Bedaquiline\\_Use\\_interim\\_policy.pdf?ua=1](http://www.wpro.who.int/philippines/topics/tuberculosis/Bedaquiline_Use_interim_policy.pdf?ua=1) (data dostępu: 01.12.2014 r.)

#### **Badania włączone do analizy:**

38. Chahine E., Karaoui L., Mansour H., *Bedaquiline: a novel diarylquinoline for multidrug-resistant tuberculosis*, *Ann Pharmacother* 2014, 48(1): 107-115
39. Diacon A.H., Pym A., Grobusch M. i in. *Multidrug-Resistant Tuberculosis and Culture Conversion with Bedaquiline*. *N Engl J Med* 2014;371:723-32.
40. Diacon A.H., Pym A., Grobusch M. i in., *The diarylquinoline TMC207 for multidrug-resistant tuberculosis*, *N Engl J Med* 2009, 360(23): 2397-2405
41. Diacon A.H., Donald P., Pym A. i in., *Randomized pilot trial of eight weeks of bedaquiline (TMC207) treatment for multidrug-resistant tuberculosis: long-term outcome, tolerability, and effect on emergence of drug resistance*, *Antimicrob Agents Chemother* 2012, 56(6): 3271-3276
42. EMA. *CHMP assessment report. SIRTURO. International non-proprietary name: bedaquiline* (EMA/CHMP/329898/2013) 2013
43. FDA. *Prescribing information. Sirturo (bedaquiline) Tablets*. 2013 [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2012/204384s000lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/204384s000lbl.pdf) (data dostępu 01.12.2014 r.)
44. Fox G., Menzies D., *A review of the evidence for using bedaquiline (TMC207) to treat multidrug resistant tuberculosis*, *Infectious Diseases and Therapy* 2013, 2(2): 123-144
45. Guglielmetti L., Le Dû D. Jachym M. i in. *Compassionate use of bedaquiline for the treatment of MDR- and XDR-tuberculosis: an interim analysis of a French cohort*. *Clin Infect Dis*. 2014 Oct 15. pii: ciu786. [Epub ahead of print]
-

- 
46. NCT00449644. *TMC207-TiDP13-C208: Anti-bacterial Activity, Safety, and Tolerability of TMC207 in Participants With Multi-drug Resistant Mycobacterium Tuberculosis (MDR-TB)*. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00449644?term=bedaquiline&rank=12> (data dostępu 01.12.2014 r.)
47. NCT00910871. *To Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of TMC207 as Part of an Individualized Multi-drug Resistant Tuberculosis (MDR-TB) Treatment Regimen in Participants With Sputum Smear-positive Pulmonary MDR-TB*. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00910871?term=bedaquiline&rank=10> (data dostępu 01.12.2014 r.)
48. *Periodic Benefit Risk Evaluation Report/Periodic Safety Update Report. Bedaquiline*. Global Medical Safety Janssen Research & Development, LLC. Dane dostarczone przez Zamawiającego

**Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów:**

49. Ashby J., Jodlowski C., Zym D, *Medications for extensively drug-resistant tuberculosis: Back to the future?*, Journal of Pharmacy Technology 2008, 24(2): 82-95
50. Barry P., O'Connor T., *Novel agents in the management of Mycobacterium tuberculosis disease*, Curr Med Chem 2007, 14(18): 2000-2008
51. Beena, Rawat D., *Antituberculosis drug research: a critical overview*, Med Res Rev 2013, 33(4): 693-764
52. Burman W., *Rip Van Winkle wakes up: development of tuberculosis treatment in the 21st century*, Clin Infect Dis 2010, 50 (3): S165-172
53. Calligaro G., Moodley L., Symons G., Dheda K., *The medical and surgical treatment of drug-resistant tuberculosis*, J Thorac Dis 2014, 6(3): 186-195
54. Chan B., Khadem T., Brown J., *A review of tuberculosis: Focus on bedaquiline*, Am J Health Syst Pharm 2013, 70(22): 1984-1994
55. Diacon A., Dawson R., Von Groote-Bidlingmaier F., *Randomized dose-ranging study of the 14-day early bactericidal activity of bedaquiline (TMC207) in patients with sputum microscopy smear-positive pulmonary tuberculosis*, Antimicrob Agents Chemother 2013, 57(5): 2199-2203
56. Dooley K., Nuernberger E., Diacon A., *Pipeline of drugs for related diseases: tuberculosis*, Curr Opin HIV AIDS 2013, 8(6): 579-585
-



- 
57. Engohang-Ndong J., *Antimycobacterial drugs currently in Phase II clinical trials and preclinical phase for tuberculosis treatment*, Expert Opin Investig Drugs 2012, 21(12): 1789-1800
  58. Field S., *Safety and efficacy of delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB)*, Clinical Medicine Insights: Therapeutics 2013, 5: 137-149
  59. Ginsberg A., *Drugs in development for tuberculosis*, Drugs 2010, 70(17): 2201-2214
  60. Goel D., *Bedaquiline: A novel drug to combat multiple drug-resistant tuberculosis*, J Pharmacol Pharmacother, 2014, 5(1): 76-8
  61. Gothi D., Joshi J., *Resistant TB: Newer Drugs and Community Approach*, Recent Pat Antinfect Drug Discov 2011, 6(1): 27-37
  62. Grosset J., Singer T., Bishai W., *New drugs for the treatment of tuberculosis: hope and reality*, Int J Tuberc Lung Dis 2012, 16 (8): 1005-1014
  63. Kwon Y., Jeong B., Koh W., *Tuberculosis: clinical trials and new drug regimens*, Curr Opin Pulm Med 2014, 20(3): 280-286
  64. Mingote L.R., Namutamba D., Apina F. i in. *The use of bedaquiline in regimens to treat drug-resistant and drug-susceptible tuberculosis: a perspective from tuberculosis-affected communities*. Lancet. 2014 Jul 10. pii: S0140-6736(14)60523-7. [Epub ahead of print]
  65. Nuermberger E., Mitchison D., *Once-weekly treatment of tuberculosis with the diarylquinoline R207910: A real possibility*, American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 2009, 179(1): 2-3
  66. Nuermberger E., Spigelman M., Yew W., *Current development and future prospects in chemotherapy of tuberculosis*, Respirology 2010, 15(5): 764-78
  67. Otto-Knapp R., Bos L., Schaberg T., *Progress in the therapy of tuberculosis*. Original, Pneumologie 2014, 11 (1): 34-41
  68. Pontali E., Matteelli A., Migliori G., *Drug-resistant tuberculosis*, Curr Opin Pulm Med 2013, 19(3): 266-72
  69. Rivers E., Mancera R., *New anti-tuberculosis drugs with novel mechanisms of action*, Curr Med Chem 2008,15(19): 1956-67
  70. Rustomjee R., Diacon A., Allen J. i in., *Early bactericidal activity and pharmacokinetics of the diarylquinoline TMC207 in treatment of pulmonary tuberculosis*, Antimicrobial agents and chemotherapy 2008, 52(8): 2831-2835
  71. Sloan D., Davies G., Khoo S., *New drugs and treatment regimens*, Current Respiratory Medicine Reviews 2013, 9(3): 200-210
  72. Villemagne B., Crauste C., Flipo M. i in, *Tuberculosis: the drug development pipeline at a glance*, Eur J Med Chem 2012, 51: 1-16
-



- 
73. Wong E., Cohen K., Bishai W., *Rising to the challenge: new therapies for tuberculosis*, Trends Microbiol 2013, 21(9): 493-501
74. Zumla A., Gillespie S., Hoelscher M. i in., *New antituberculosis drugs, regimens, and adjunct therapies: needs, advances, and future prospects*, Lancet Infect Dis 2014, 14(4): 327-340
-