



ARIKAYCE liposomal (amikacinum) we wskazaniu:

leczenie zakażeń płuc wywołanych przez prątki niegruźlicze (ang. *Non-Tuberculous Mycobacterial*, NTM) *Mycobacterium avium Complex* (MAC) u osób dorosłych z ograniczonymi możliwościami leczenia, u których nie występuje mukowiscydoza

Opracowanie analityczne **oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego**

002/2020

Data ukończenia: 19.02.2021

Wykaz skrótów

AE	Zdarzenia niepożądane (ang. <i>Adverse Event</i>)
ALIS/LAI	Liposomalna amikacyna w zawiesinie do inhalacji (ang. <i>Amikacin Liposome Inhalation Suspension</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ATC	Klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
ATS	<i>American Thoracic Society</i>
BTS	<i>British Thoracic Society</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (ang. <i>Confidence Interval</i>)
CF	Mukowiscydoza (ang. <i>Cystic Fibrosis</i>)
CFTR	Błonowy regulator przewodnictwa (ang. <i>Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator</i>)
CTCAE	Wspólne kryteria terminologiczne dotyczące zdarzeń niepożądanych (ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>)
DALY	Lata życia skorygowane niepełnosprawnością (ang. <i>Disability Adjusted Life-Years</i>)
DW	Waga niesprawności (ang. <i>Disability Weights</i>)
EKG	Elektrokardiografia
ELC	Kontrolowane podanie pustych liposomów (ang. <i>Empty Liposomes Control</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EOS	Koniec badania (ang. <i>End of Study</i>)
EOT	Koniec terapii (ang. <i>End of Treatment</i>)
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
ERS	<i>European Respiratory Society</i>
ESCMID	<i>European Society of Clinical Microbiology and Infection</i>
EUR	Euro – nazwa waluty wprowadzonej w większości państw Unii Europejskiej
FEV1	Natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (ang. <i>Forced Expiratory Volume in 1 second</i>)
GBD	<i>Global Burden of Disease</i>
GBP	Funt szterling
GGN	Górna granica normy
GRADE	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation</i>
GRH	Zmiana globalnej oceny zdrowia (ang. <i>Global Rating of Health</i>)
HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i>
hCG	Ludzką gonadotropina kosmówkowa
HIV	Ludzki wirus niedoboru odporności (ang. <i>Human Immunodeficiency Viruses</i>)
HTA	Ocena Technologii Medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, <i>ICD-10-CM International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> , wykorzystywana przez NFZ
IDSA	<i>Infectious Disease Society of America</i>
ITT	Zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>Intention to Treat</i>)
IWRS	Interaktywny system odpowiedzi internetowych (ang. <i>Interactive Web Response System</i>)
KE	Komisja Europejska
MAC	<i>Mycobacterium avium Complex</i>
MDR	Schemat wielolekowy (ang. <i>Multi-Drug Regimen</i>)
MedDRA	Międzynarodowy słownik terminologii medycznej (ang. <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>)
MIC	Minimalne stężenie hamujące (ang. <i>Minimum Inhibitory Concentration</i>)
mRNA	Matrycowy RNA

NBP	Narodowy Bank Polski
NTM	Prątki niegruźlicze (ang. <i>Non-Tuberculous Mycobacteria</i>)
PLN	Polski złoty
POChP	Przewlekła obturacyjna choroba płuc
PSUR	Okresowy raport o bezpieczeństwie (ang. <i>Periodic Safety Update Report</i>)
PROMIS F-SF 7a	<i>Patient-Reported Outcome Measurement Information System - Fatigue-Short Form</i>
QoL-B	Jakość życia – rozstrzenie oskrzeli (ang. <i>Quality of Life – Bronchiectasis</i>)
QT/QTc	Fragment zapisu elektrokardiograficznego od początku załamka Q do końca załamka T, obejmujący wspólny czas trwania zespołu QRS, odcinka ST i załamka T
RSSQ	<i>Respiratory and Systemic Symptoms Questionnaire</i>
rhDNaza	Rekombinowana ludzka dezoksyrybonukleaza
SAE	Ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. <i>Serious Adverse Event</i>)
SCC	Konwersja posiewu płwociny (ang. <i>Sputum Culture Conversion</i>)
SD	Odchylenie standardowe (ang. <i>Standard Deviation</i>)
SGRQ	<i>St. George's Respiratory Questionnaire</i>
SQS	Skala półilościowa (ang. <i>Semi-Quantitative Scale</i>)
TEAE	Zdarzenie niepożądane związane z leczeniem (ang. <i>Treatment-Related Adverse Event</i>)
TK	Tomografia komputerowa
USD	Dolar amerykański
YLL	Utracone lata życia (ang. <i>Years of Life Lost</i>)
6MWT	Test 6-minutowego marszu (ang. <i>6 Minute Walk Test</i>)

Spis treści

Wykaz skrótów	2
Spis treści	4
1. Kluczowe informacje/ podsumowanie	6
2. Przedmiot analizy	11
3. Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej.....	12
3.1. Zdefiniowanie stanu klinicznego	12
3.1.1. Informacje ogólne	12
3.1.2. Kryteria populacji docelowej.....	13
3.1.3. Ocena obciążenia stanem klinicznym (DALY)	14
3.2. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej	15
3.3. Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT.....	21
3.4. Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce.....	22
3.4.1. Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych wymienionych w obwieszczeniu MZ.....	22
3.4.2. Dostępność opcji finansowania nieuwzględnionych w obwieszczeniu	22
3.5. Podsumowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej	23
4. Wielkość populacji docelowej	24
4.1. Szacowanie wielkości populacji	24
4.2. Podsumowanie szacowania populacji	24
5. Jakość dowodów naukowych.....	25
5.1. Opis badań rejestracyjnych leku	25
5.1.1. Opis komparatora	33
5.1.2. Punkty końcowe	34
5.1.3. Ocena jakości badania	34
5.1.4. Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania	36
5.1.5. Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania	37
5.2. Podsumowanie jakości materiału dowodowego	37
6. Ocena siły interwencji.....	39
6.1. Ocena skuteczności klinicznej	39
6.2. Ocena bezpieczeństwa stosowania.....	41
6.3. Podsumowanie siły interwencji	43
7. Ocena farmakoekonomiczna	45
7.1. Dane wejściowe do modelu i założenia	45
7.1.1. Analiza kliniczna	45
7.1.2. Analiza ekonomiczna.....	45
7.2. Oszacowanie kosztów terapii i komparatora	45
7.3. Wyniki modelu farmakoekonomicznego	46

7.3.1.	Analiza kliniczna	46
7.3.2.	Analiza ekonomiczna.....	46
7.4.	Przegląd opublikowanych analiz HTA	46
7.5.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych	46
7.6.	Dyskusja analiz farmakoekonomicznych	47
8.	Ocena niepewności wnioskowania	48
8.1.	Niepewność metodyki materiału dowodowego.....	48
8.2.	Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (<i>transferability</i>)	48
8.3.	Niepewność założeń modelu ekonomicznego.....	48
8.4.	Niepewności związane z modelowaniem	48
8.5.	Niepewność dodatkowych danych.....	48
9.	Wnioski	49
9.1.	Jakość materiału dowodowego.....	49
9.2.	Siła interwencji	49
9.3.	Analiza farmakoekonomiczna	50
9.4.	Niepewności wnioskowania	50
10.	Piśmiennictwo	51
11.	Załączniki	53
11.1.	Cennik technologii lekowych.....	53
11.2.	Strategie wyszukiwania publikacji.....	54
11.2.1.	Strategia wyszukiwania analiz farmakoekonomicznych	54
11.2.2.	Diagram selekcji analiz farmakoekonomicznych.....	54
11.3.	Założenia do określenia populacji docelowej oraz wskaźników oceny efektywności terapii i oczekiwanych korzyści zdrowotnych.....	55
11.4.	Fragmenty EPAR dla leku Arikayce liposomal	58

1. Kluczowe informacje/ podsumowanie

1. CHARAKTERYSTYKA TECHNOLOGII MEDYCZNEJ

Arikayce liposomal (amikacinum) 590 mg dyspersja do nebulizacji.

Kod ATC: J01GB06 – Leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnego, inne aminoglikozydy.

Produkt leczniczy Arikayce liposomal ma status leku sierocego.

Zalecana dawka to jedna fiołka (590 mg), podawana raz na dobę w postaci inhalacji doustnej. Produkt leczniczy ARIKAYCE liposomal należy stosować w skojarzeniu z innymi lekami przeciwbakteryjnymi działającymi na zakażenia płuc wywołane przez *Mycobacterium avium Complex*.

Podanie wziewne tylko przy użyciu systemu nebulizacyjnego Lamira (nebulizator, głowica i jednostka centralna).

2. OCENA POTRZEBY ZDROWOTNEJ

Zdefiniowanie stanu klinicznego

Produkt leczniczy Arikayce liposomal jest wskazany do stosowania w leczeniu zakażeń płuc wywołanych przez prątki niegruźlicze (ang. *non-tuberculous mycobacterial*, NTM) *Mycobacterium avium Complex* (MAC) u osób dorosłych z ograniczonymi możliwościami leczenia, u których nie występuje mukowiscydoza.

Kod ICD-10: A31.0 Płucne zakażenia prątkowe.

Niegruźlicze zakażenie płuc, inaczej mykobakterioza, jest wywołane przez prątki NTM. *Mycobacterium avium Complex* (MAC), odpowiedzialne za około 80% tych infekcji, obejmuje dwa gatunki drobnoustrojów – *Mycobacterium intracellulare* i *Mycobacterium avium*.

MAC są szeroko rozpowszechnione w przyrodzie, przede wszystkim znajdują się w glebie oraz zbiornikach wodnych, które stanowią naturalny rezerwuuar dla tych bakterii. Często kolonizują drogi oddechowe, przewód pokarmowy i układ moczowy człowieka. Z powodu małej zjadliwości są patogenne głównie dla osób z upośledzoną odpornością.

Wyróżnia się dwie postacie infekcji NTM: guzkową z rozstrzeniami oskrzeli i włóknisto-jamistą.

Według danych europejskich odnoszących się ogólnie do chorób płuc NTM chorobowość roczna waha się od około 3/100 000 mieszkańców do 6,5/100 000 mieszkańców.

Zgodnie z raportem Państwowego Zakładu Higieny, liczba zachorowań na mykobakteriozy i inne bliżej nieokreślone zakażenia prątkowe (ICD-10: A31) w Polsce w 2018 roku wyniosła 243 (zapadalność 0,63/100 000) a w 2019 roku 233 (zapadalność 0,61/100 000), spośród których hospitalizowano odpowiednio 62,6% oraz 69,1% przypadków.

Wskaźnik 5-letniej śmiertelności u chorych na NTM utrzymuje się na poziomie 27%, charakteryzuje się on dużą zmiennością w zależności od populacji, wynoszącą od 10% do 48%. Grupa ryzyka obejmuje pacjentów w wieku powyżej 65 lat z chorobami współistniejącymi, szczególnie mężczyzn.

Mediana wieku w chwili diagnozy NTM jest oszacowana na 55 lat, w chwili śmierci wynosi 67 lat.

Zgodnie z danymi GBD 2019 średnie wagi niesprawności dla infekcji dolnych dróg oddechowych [waga (95% CI)] w zależności od przebiegu choroby wynoszą:

- infekcja dolnych dróg oddechowych o umiarkowanym przebiegu: 0,051 (0,032–0,074);
- infekcja dolnych dróg oddechowych o ciężkim przebiegu: 0,133 (0,088–0,19).

Według danych GBD z 2019 roku wskaźniki dla utraconych lat życia (YYL) wraz z 95% przedziałem ufności dla Polski wynoszą (współczynnik na 100 tys.):

- ogółem: 532,99 (449,69; 626,48);
- kobiety: 384,65 (308,57; 473,38);
- mężczyźni: 691,03 (553,30; 853,32).

Przebieg mykobakteriozy jest zazwyczaj przewlekły i postępujący. W chwili obecnej u wielu chorych, mimo wysiłków terapeutycznych, nie uzyskuje się odprątkowania. W takich sytuacjach leczenie można kontynuować, by zmniejszyć ryzyko progresji. Natomiast pozostawienie chorego bez leczenia i zlekceważenie progresji lub gdy leczenie jest nieskuteczne może prowadzić do masywnego pogrubienia opłucnej, rozległych rozstrzeni i zmian jamistych.

Terapię pierwszego rzutu w chorobie ze zmianami guzkowymi jest trzylekowy schemat antybiotykowy (makrolid, etambutol i rifamycyna), kontynuowany do momentu, gdy konwersja posiewu płwociny (ujemny posiew płwociny MAC) utrzyma się przez 12 miesięcy. Pomimo długotrwałego leczenia wielolekowego opartego na makrolidach, około 30%–40% pacjentów nie osiąga trwałej konwersji posiewu, a opcje terapeutyczne dla osób opornych na terapię pierwszego rzutu są ograniczone.

Chorzy wymagają długotrwałego monitorowania, ponieważ często dochodzi do nawrotu i kolejnego leczenia. Odsetek nawrotów po leczeniu postaci guzkowo-rozstrzeniowej sięga 40%; badania molekularne wykazały, że w większości przypadków nie jest to prawdziwa wznowa, a zakażenie nowym szczepem MAC.

Wytyczne praktyki klinicznej

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi liposomalna amikacyna przeznaczona do podania wziewnego znajduje zastosowanie u pacjentów, u których wcześniejsze leczenie zgodne z wytycznymi prowadzone przez co najmniej 6 miesięcy nie odniosło skutku (wytyczne ATS/ERS/ESCMID/IDSA 2020) lub w przypadkach zakażeń ciężkich oraz wywołanych przez MAC oporne na klarytromycynę (wytyczne BTS 2017).

Komparatorem dla ocenianej technologii powinny być schematy leczenia stosowane w analogicznych sytuacjach klinicznych:

- Według wytycznych ATS/ERS/ESCMID/IDSA 2020 jest to azytromycyna lub klarytromycyna + ryfampicyna lub ryfabutyna + etambutol + amikacyna i.v. lub streptomycyna stosowane u pacjentów bezskutecznie leczonych zgodnie z wytycznymi przez 6 miesięcy.
- Wytyczne BTS 2017 sugerują:
 - W ciężkich zakażeniach – stosowaną codziennie ryfampicyna + etambutol + azytromycyna lub klarytromycyna + opcjonalnie amikacyna i.v.
 - W zakażeniach MAC opornymi na klarytromycynę – ryfampicynę + etambutol + izoniazyd lub moksyflokscynę + opcjonalnie amikacynę i.v.

Wcześniejsze oceny Agencji

Przedmiotem oceny AOTMiT dotyczącej wskazania: mykobakteriozy płucne, były cztery substancje czynne: ethionamide, clofaziminum, rifabutinum oraz cicloserinum.

W 2018 r. Prezes Agencji i Rada Przejrzystości uznali za zasadne wydawanie zgód na refundację produktów leczniczych Cicloserina (cicloserinum) oraz Mycobutin (rifabutinum) we wskazaniach: gruźlica płuc wielolekooporna, mykobakterioza płuc, mykobakterioza dróg rodných.

Natomiast negatywną opinię wydano w sprawie wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Lamprene (clofaziminum) we wskazaniu: mykobakterioza płuc oraz mykobakterioza dróg rodných, a także leku Trecator (ethionamide) we wskazaniu: mykobakterioza płuc.

Finansowane w Polsce opcje terapeutyczne

Według odnalezionych wytycznych klinicznych, u pacjentów z NTM można zastosować azytromycynę, ryfampicynę, ryfabutynę, etambutol, amikacynę i.v., moksyflokscynę, streptomycynę oraz izoniazyd.

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2021 r. we wskazaniu – „Gruźlica, w tym również gruźlica wielolekooporna i inne mykobakteriozy” refundowane są: ryfampicyna w skojarzeniu z izoniazydem, ryfampicyna oraz etambutol.

Ponadto, we wskazaniu: „roziane lub zlokalizowane zakażenia Mycobacterium avium lub Mycobacterium intracellulare. zlokalizowane zakażenia Mycobacterium chelonae, Mycobacterium fortuitum lub Mycobacterium kansasii” refundowana jest także klarytromycyna.

Dodatkowo, opcje terapeutyczne stanowią także: azytromycyna (finansowana ze środków publicznych w leczeniu szpitalnym i w ramach refundacji aptecznej), amikacyna i.v. (finansowana ze środków publicznych w leczeniu szpitalnym), moksyflokscyna (finansowana ze środków publicznych w leczeniu szpitalnym) oraz streptomycyna (finansowana ze środków publicznych w leczeniu szpitalnym).

3. WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ

Uwzględniając współczynniki zapadalności dla mykobakterioz i innych bliżej nieokreślonych zakażeń prątkowych, liczba nowych zachorowań wynosi ~200 rocznie.

Oszacowano, że przy założeniu rocznej terapii lekiem Arikayce liposomal, populacja w pierwszym roku będzie wynosić około 96 pacjentów, natomiast w drugim roku i kolejnych latach ok. 192 rocznie.

Natomiast, przy założeniu, że terapia lekiem Arikayce liposomal potrwa 18 miesięcy, oszacowana populacja w pierwszym roku będzie niezmienna, z kolei w drugim roku wzrośnie do 262 pacjentów, a w okresie stabilnym do 288 pacjentów rocznie.

Ze względu na fakt, że do zachorowań na mykobakteriozy kwalifikowane są zarówno zakażenia MAC jak i zakażenia *M.kansasii*, liczba chorych kwalifikujących się do leczenia może być przeszacowana.

4. JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH

Zidentyfikowano 3 badania rejestracyjne dla Arikayce liposomal.

Badanie INS-212 było wieloośrodkowym, randomizowanym badaniem trzeciej fazy prowadzonym metodą otwartej próby. Uczestnicy zostali losowo przypisani do dwóch grup. Pierwszą stanowili pacjenci leczeni wziewną amikacyną i schematem wielolekowym. Drugie ramię badania obejmowało uczestników poddanych terapii tylko schematem wielolekowym. Pacjenci, u których trzy kolejne (pobierane co miesiąc) wyniki posiewu płwociny były ujemne pod względem MAC mogli kontynuować leczenie do 12 miesięcy (licząc od pierwszego z trzech ujemnych wyników kultur bakterii definiowanych jako konwersja posiewu płwociny – SCC).

Osoby, u których wykazano brak konwersji posiewu płwociny w 1 lub 2 próbkach w przeciągu 6 miesięcy również kontynuowały leczenie. Wyniki posiewu płwociny były zaślepione dla ośrodka badawczego i sponsora do wizyty w 8. miesiącu badania. Uczestnicy, którzy pozostali w badaniu, kontynuowali schemat leczenia z randomizacją, dopóki nie ukończyli łącznie 12 miesięcy terapii (EOT). Powrócili oni po wizycie EOT na wizyty kontrolne po 28 dniach, 3., 6. i 12. miesiącach. Wizyta kontrolna po 12 miesiącach od zakończenia leczenia była wizytą końcową badania (EOS). W fazie poza leczeniem nie stosowano żadnej terapii NTM.

Badanie INS-312 było badaniem III fazy prowadzonym metodą otwartej próby, będącym kontynuacją badania INS-212. Miało na celu ocenę bezpieczeństwa i tolerancji dawkowania 590 mg liposomalnej amikacyny do inhalacji (ALIS). Badana substancja lecznicza była podawana raz dziennie łącznie ze schematem wielolekowym. Do badania byli zakwalifikowani uczestnicy, którzy byli oporni na terapię i nie osiągnęli konwersji posiewu płwociny (SCC) w badaniu INS-212.

Badanie TR02-112 było randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniem II fazy. Pacjenci zostali przypisani do dwóch grup w oparciu o obecność mukowiscydozy oraz dominującego w pobranym materiale szczepu NTM (*Mycobacterium avium complex* vs. *M.abscessus*). Przeprowadzono randomizację w stosunku 1:1. Pierwsza grupa uczestników otrzymywała wziewną amikacynę, natomiast druga placebo. W obu ramionach badania pacjenci otrzymywali schemat wielolekowy oparty na wytycznych z ATS/ IDSA z 2007 roku.

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania INS-212 było uzyskanie trwałej SCC zdefiniowane jako odsetek poddanych randomizacji pacjentów, którzy osiągnęli SCC w 6. miesiącu leczenia i u których nie uzyskano dodatnich wyników posiewów na pożywce stałej lub nie więcej niż dwa posiewy na pożywce bulionowej po 3 miesiącach od zakończenia leczenia.

Natomiast głównym celem badania TR02-112 było porównanie zmian w ilościowych wynikach kultur mykobakterii w płwocinie pacjentów od początku do 84 dnia badania w grupie przyjmującej ALIS z grupą przyjmującą placebo.

Jakość życia w badaniu INS-212 oceniano kwestionariuszem SGRQ. Pomiary wykonano przed podaniem badanego leku – w punkcie wyjściowym badania (dzień 1), w miesiącach 3. 6. 8. i 12. trwania badania, na pierwszej wizycie po zakończeniu leczenia (EOT, ang. *end of treatment*) oraz 3 miesiące po zakończeniu terapii.

Ograniczenia badania INS-212 zidentyfikowane przez Agencję:

- pierwszorzędowny punkt końcowy – konwersja posiewu płwociny nie jest istotnym klinicznie punktem końcowym;
- badanie prowadzone metodą otwartej próby;
- kryterium wyłączenia stanowili pacjenci z zespołem nabytego i pierwotnego niedoboru odporności lub pacjenci HIV-dodatni oraz chorzy ze zdiagnozowaną mukowiscydozę – badanie wykluczało udział części osób będących w grupie ryzyka zakażeń NTM;
- nie jest możliwe dokładne oszacowanie jak przebiegało leczenie pacjentów schematem wielolekowym opartym na wytycznych ATS/ IDSA z 2007 r.;
- konwersja posiewu płwociny jest niejednoznacznym punktem końcowym ze względu na rozpowszechnione występowanie MAC – do zakażenia u osób z obniżoną odpornością lub schorzeniami dróg oddechowych może dojść ponownie.

Ograniczenia badania TR02-112 zidentyfikowane przez Agencję:

- pierwszorzędowy punkt końcowy – zmiana w ilościowych wynikach kultur mykobakterii w płwocinie, nie jest istotnym klinicznie punktem końcowym;
- krótki okres trwania badania;
- badanie II fazy;
- komparatorem było placebo.

5. OCENA SIŁY INTERWENCJI

W badaniu INS-212 w żadnej z grup nie osiągnięto istotnej statystycznie zmiany w jakości życia. W 6. miesiącu badania wystąpiła różnica w zmianie wyników kwestionariusza SGRQ w stosunku do wartości wyjściowej na korzyść ramienia leczenia samym MDR lecz była ona mniejsza niż 4 punkty (-1,312 pkt). W ramieniu ALIS + MDR nastąpił wzrost o 2,009 punktów.

Skuteczność leku oceniano za pomocą zastępczych punktów końcowych.

W grupie otrzymującej ALIS + MDR i grupie otrzymującej samo leczenie MDR odpowiednio 65/224 (29,0%) i 10/112 (8,9%) pacjentów osiągnęło SCC w 6. miesiącu stosowania terapii ($p < 0,0001$). Trwałe SCC po 3 miesiącach od zakończenia leczenia zostało osiągnięte jedynie w grupie przyjmującej terapię ALIS + MDR i wynosiło 16,1% (36/224), wobec 0% (0/112), wartość $p < 0,0001$.

Wyniki badania INS-212 wykazały, że leczenie produktem Arikayce liposomal może skutkować osiągnięciem trwałego SCC po leczeniu u około 1/8 pacjentów. Różnice w wynikach terapii są jednak niewielkie i nie ma pewności, że grupa kontrolna była leczona w sposób optymalny.

Fakt, że w 6. miesiącu leczenia istotnie więcej pacjentów osiągnęło SCC w grupie przyjmującej ALIS (65/224 vs. 10/112), nie przekłada się na osiągnięcie przez pacjentów istotnych korzyści klinicznych, które mogłyby być związane z tym zdarzeniem.

Według badaczy, mediana czasu do osiągnięcia SCC była niemożliwa do oszacowania, a wynik HR wynoszący 3,92 (95% CI: 2,078-8,570) wskazywał na większe prawdopodobieństwo osiągnięcia SCC do 6 miesiąca leczenia w grupie ALIS + MDR.

Nie osiągnięto istotnej statystycznie różnicy między grupami pod względem zmiany pokonywanego dystansu w czasie 6-minutowego marszu (6MWT) od wartości wyjściowej do wartości osiągniętej w 6 miesiącu badania. Badanie 6MWT nie wykazało także istotnych statystycznie różnic między grupami w zmianie od wartości wyjściowej do wartości osiągniętej 8 miesiącu badania oraz 3 miesiące po zakończeniu leczenia.

Natomiast wstępnie zdefiniowana analiza pierwotna badania TR02-112 wykazała, iż badanie zakończyło się niepowodzeniem.

Wyniki oceny bezpieczeństwa wykazały, że w porównaniu z komparatorem Arikayce liposomal charakteryzuje się gorszym profilem bezpieczeństwa. Wśród osób stosujących produkt leczniczy Arikayce liposomal 83% pacjentów zgłaszało działania niepożądane związane ze stosowanym preparatem. Ciężkie zdarzenie niepożądane wystąpiły u 27% badanych, natomiast w grupie placebo odsetek ten wynosił 17%. Profil działań wskazywał na możliwość działania ogólnoustrojowego leku stosowanego w założeniu miejscowo, w związku z czym wydaje się zasadnym oczekiwanie porównania z amikacyną stosowaną ogólnie (porównanie między sobą dwóch postaci amikacyny).

6. OCENA FARMAKOEKONOMICZNA

W związku z wyłonieniem istotnych ograniczeń danych do modelowania wynikających z badań rejestracyjnych, analitycy Agencji odstępują od wykonania modelu farmakoeconomicznego dla ocenianego produktu leczniczego.

Brak dowodów na trwałe utrzymywanie się efektu zdrowotnego, występowanie istotnych działań niepożądanych, powolny przebieg choroby oraz ████████ terapii mogą negatywnie wpływać na wykazanie efektywności kosztowej dla produktu Arikayce liposomal.

Koszty terapii

Na podstawie danych z ████████ obliczono średnią cenę za 1 mg ocenianej technologii lekowej. Oszacowany koszt osiemnastomiesięcznej terapii produktem Arikayce liposomal wyniósł ████████ PLN.

W oszacowaniach nie uwzględniono kosztów stosowania terapii MDR ponieważ zastosowano ją zarówno w ramieniu aktywnego leczenia jak i komparatora, w związku z czym nie wpływa ona na koszt leczenia produktem Arikayce liposomal.

Tabela 1. Oszacowanie kosztu interwencji – cykl terapii 18 miesięcy

Substancja czynna	Dawka na podanie [mg]	Powtórzenie dawki na dobę	Cykl [dni]	Liczba podań w cyklu	Liczba cykli w roku	Cena za mg [PLN]	Koszt interwencji [PLN]
1	2	3	4	5	6	7	8=2x5x6x7
Oceniana technologia: Ar kayce liposomal							
Amikacyna	590	1	548	548	1		

Źródło: Opracowanie własne.

Zagraniczne rekomendacje refundacyjne oraz analizy HTA

W wyniku wyszukiwania nie udało się odnaleźć żadnych zagranicznych analiz ekonomicznych dotyczących leku Arikayce liposomal.

W wyniku wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych odnaleziono informacje o dokumentach będących w trakcie realizacji oraz o refundacji ocenianego leku w Niderlandach, w których szacowania rocznych kosztów terapii amikacyną wziewną na pacjenta określono na: 86 523 EUR przy założeniu, że średni czas leczenia wynosi 7,7 miesiąca oraz 107 873 EUR przy okresie leczenia 9,6 miesiąca.

7. OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSOWANIA

Zidentyfikowane niepewności badań rejestracyjnych dotyczyły oparcia wyników na zastępczych punktach końcowych. Konwersja posiewu płwociny jest niejednoznacznym punktem końcowym ze względu na rozpowszechnione występowanie MAC – do zakażenia u osób z obniżoną odpornością lub schorzeniami dróg oddechowych może dojść ponownie.

Badanie INS-212 było prowadzone metodą otwartej próby, natomiast badanie TR02-112 charakteryzowała wczesna faza (II faza badania), a użytym komparatorem było placebo.

Kryterium wyłączenia w badaniu INS-212 stanowili pacjenci z zespołem nabytego i pierwotnego niedoboru odporności lub pacjenci HIV-dodatni oraz chorzy ze zdiagnozowaną mukowiscydozą – badanie wykluczało udział części osób będących w grupie ryzyka zakażeń NTM.

Dodatkowo nie jest możliwe dokładne oszacowanie jak przebiegało leczenie pacjentów schematem wielolekowym opartym na wytycznych ATS/ IDSA z 2007 r.

Ponadto, istnieje ryzyko przeszacowania populacji kwalifikującej się do leczenia produktem Arikayce liposomal.

Zgodnie z ograniczenia zidentyfikowanymi w EPAR nie ma dobrego uzasadnienia dla dobowej dawki leku, zaleca się wykonanie badania nad ustaleniem optymalnej dawki, które prawdopodobnie musiałyby opierać się na odsetku SCC w trakcie leczenia.

Znaczenie tych niepewności mogłoby być zmniejszone w przypadku zastosowania stosownych mechanizmów RSS.

2. Przedmiot analizy

Tabela 2. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka, opakowanie	ARIKAYCE liposomal, dyspersja do nebulizacji, 590 mg, 28 fiolek
Substancja czynna	Am kacinum
Oceniane wskazanie	Produkt leczniczy ARIKAYCE liposomal jest wskazany do stosowania w leczeniu zakażeń płuc wywołanych przez prątki niegruźlicze (ang. <i>non-tuberculous mycobacterial</i> , NTM) <i>Mycobacterium avium</i> Complex (MAC) u osób dorosłych z ograniczonymi możliwościami leczenia, u których nie występuje mukowiscydoza. Kod ICD-10: A31.0 Płucne zakażenia prątkowe
Pozostałe zarejestrowane wskazania	Brak
Warunki dopuszczenia do obrotu	Lek wymaga przedkładania dodatkowych okresowych raportów o bezpieczeństwie jego stosowania (ang. <i>Periodic Safety Update Reports</i> , PSURs).
Dawkowanie	Zalecana dawka to jedna fiołka (590 mg), podawana raz na dobę w postaci inhalacji doustnej. Produkt leczniczy ARIKAYCE liposomal należy stosować w skojarzeniu z innymi lekami przeciwbakteryjnymi działającymi na zakażenia płuc wywołane przez <i>Mycobacterium avium</i> Complex.
Droga podania	Podanie wziewne tylko przy użyciu systemu nebulizacyjnego Lamira (nebulizator, głowica i jednostka centralna).
Mechanizm działania	Am kacyna wiąże się ze swoistym białkiem receptorowym na podjednostce 30S rybosomów bakteryjnych i zakłóca kompleks inicjacyjny między mRNA (RNA informacyjnym) a podjednostką 30S, prowadząc do zahamowania syntezy białek.
Grupa ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnego, inne aminoglikozydy. Kod ATC: J01GB06
Status leku sierocego	Na podstawie decyzji wykonawczej KE z dnia 08.04.2014 r. na mocy rozporządzenia (WE) nr 141/2000 Parlamentu Europejskiego i Rady.
Data dopuszczenia do obrotu	27.10.2020 r.; EU/1/20/1469/001
Podmiot odpowiedzialny	Insmed Netherlands B.V., Stadsplateau 7, 3521 AZ Utrecht, Holandia

Źródło: ChPL Arikayce liposomal.

3. Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

3.1. Zdefiniowanie stanu klinicznego

3.1.1. Informacje ogólne

Niegruźlicze zakażenie płuc, inaczej mykobakterioza, jest wywołane przez prątki NTM (ang. *non-tuberculous mycobacterial*). Mycobacterium avium Complex (MAC), odpowiedzialne za około 80% tych infekcji, obejmuje dwa gatunki drobnoustrojów – Mycobacterium intracellulare i Mycobacterium avium.

MAC są szeroko rozpowszechnione w przyrodzie, przede wszystkim znajdują się w glebie oraz zbiornikach wodnych, które stanowią naturalny rezerwuuar dla tych bakterii. Często kolonizują drogi oddechowe, przewód pokarmowy i układ moczowy człowieka. Z powodu małej zjadliwości są patogenne głównie dla osób z upośledzoną odpornością. Szczególnie często występują u pacjentów ze zdiagnozowanym rozstrzeniem oskrzeli, mukowiscydozą i przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP), jak również u osób HIV-dodatnich. Choroba dotyczy szczególnie obszarów płuc pierwotnie zmienionych chorobowo, o upośledzonej funkcji^{1,2}.

Infekcje płucne NTM są diagnozowane na podstawie co najmniej 2 próbek płwociny pozytywnych dla gatunku NTM lub pojedynczego dodatniego posiewu z bronchoskopii lub biopsji płuc. Rozpoznanie można postawić na podstawie radiologicznej oceny wskazującej na rozstrzenie oskrzeli ze zmianami guzkowatymi lub jamistymi, zgodnie z wytycznymi American Thoracic Society/ Infectious Disease Society of America (ATS/ IDSA).

Do najczęstszych objawów zalicza się zmęczenie i utratę energii, przewlekły kaszel oraz odkrztuszanie krwi i flegmy. Rzadziej może wystąpić złe samopoczucie, duszność, gorączka, krwioplucie i utrata masy ciała, te objawy są zwykle związane z zaawansowaną postacią choroby. Ocenę wpływu mykobakteriozy na stan pacjenta często komplikują objawy innych chorób współistniejących płuc³.

Wyróżnia się dwie postacie infekcji NTM: guzkową z rozstrzeniami oskrzeli i włóknisto-jamistą.

Postać guzkowa z rozstrzeniami oskrzeli dotyczy niepalących kobiet, w wieku post menopauzalnym, o smukłej budowie ciała, z defektami klatki piersiowej. Często u tej grupy chorych obserwuje się występowanie mutacji w genie CFTR (ang. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*). Przebieg choroby jest najczęściej powolny, pogarsza jakość życia, ale nie wpływa na jego długość.

Postać włóknisto-jamista przypominająca gruźlicę najczęściej wywołana jest przez Mycobacterium kansasii, rzadziej MAC. W tej grupie dominują mężczyźni w średnim wieku, nadużywający alkoholu i palący papierosy, ze zdiagnozowaną przewlekłą chorobą płuc (POChP, pylica, przebyta gruźlica). Postać tą charakteryzuje wysokie ryzyko zgonu⁴.

Terapią pierwszego rzutu w chorobie ze zmianami guzkowymi jest trzylekowy schemat antybiotykowy (makrolid, etambutol i rifamycyna), kontynuowany do momentu, gdy konwersja posiewu płwociny (ujemny posiew płwociny MAC) utrzyma się przez 12 miesięcy. Pomimo długotrwałego leczenia wielolekowego opartego na makrolidach, około 30%–40% pacjentów nie osiąga trwałej konwersji posiewu, a opcje terapeutyczne dla osób opornych na terapię pierwszego rzutu są ograniczone⁵.

Wskaźnik 5-letniej śmiertelności u chorych na NTM utrzymuje się na poziomie 27%, charakteryzuje się on dużą zmiennością w zależności od populacji, wynoszącą od 10% do 48%. Grupa ryzyka obejmuje pacjentów w wieku powyżej 65 lat z chorobami współistniejącymi, szczególnie mężczyzn⁶. Mediana wieku w chwili diagnozy NTM jest oszacowana na 55 lat, w chwili śmierci wynosi 67 lat⁷.

¹ Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Rekomendacja nr 106/2018 https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/185/REK/RP_106_2018.pdf [dostęp: 11.01.2021].

² European Medicine Agency, *Assessment report Arikayce liposomal* https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/arikayce-liposomal-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 07.01.2021].

³ European Medicine Agency, *Assessment report Arikayce liposomal* https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/arikayce-liposomal-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 07.01.2021].

⁴ Mykobakteriozy – rozpoznawanie i leczenie <http://www.czytelniamedyczna.pl/5450,mykobakteriozy-rozpoznawanie-i-leczenie.html> [dostęp: 05.02.2021].

⁵ K.L. Winthrop et al., *Amikacin Liposome Inhalation Suspension for MAC Lung Disease: A 12-Month Open-Label Extension Study*, *Ann Am Thorac Soc.* 2020; doi: 10.1513/AnnalsATS.202008-925OC.

⁶ European Medicine Agency, *Assessment report Arikayce liposomal* https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/arikayce-liposomal-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 07.01.2021].

⁷ M. Fleshner et al., *Mortality among patients with pulmonary non-tuberculous mycobacteria disease*, *Int J Tuberc Lung Dis.* 2016 May; 20(5): 582–587.

3.1.2. Kryteria populacji docelowej

Wskazanie refundacyjne obejmuje dorosłych pacjentów zdiagnozowanych z zakażeniem płuc wywołanym przez prątki niegruźlicze (ang. *non-tuberculous mycobacterial*, NTM) *Mycobacterium avium* Complex (MAC) z ograniczonymi możliwościami leczenia, u których nie występuje mukowiscydoza.

Wskazanie rejestracyjne nie jest zgodne z kryteriami kwalifikacji pacjentów do badania TR02-112, które zakładało udział pacjentów z mukowiscydozą. W INS-212 choroba ta była powodem wykluczenia udziału z badania.

Populacja docelowa powinna zostać ściśle określona kryteriami kwalifikacji, zgodnymi z badaniem rejestracyjnym, stanowiącym podstawę dopuszczenia do obrotu. Umożliwi to bezpośrednie porównanie wyników badania klinicznego i wyników RWE (ang. *real world evidence*).

Szczegółowy opis dotyczący kryteriów kwalifikacji pacjentów do badań rejestracyjnych oraz wskazania rejestracyjnego został zamieszczony w Tabeli 3.

Tabela 3. Zestawienie wskazań rejestracyjnych i kryteriów włączenia oraz wykluczenia z badań rejestracyjnych

Wskazanie rejestracyjne	Kryteria włączenia i wyłączenia z badania INS-212	Kryteria włączenia i wyłączenia z badania TR02-112
Produkt leczniczy ARIKAYCE liposomal jest wskazany do stosowania w leczeniu zakażeń płuc wywołanych przez prątki niegruźlicze (ang. <i>non-tuberculous mycobacterial</i> , NTM) <i>Mycobacterium avium</i> Complex (MAC) u osób dorosłych z ograniczonymi możliwościami leczenia, u których nie występuje mukowiscydoza.	<p>Kluczowe kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> Dorośli pacjenci z dodatnim wynikiem płwociny pod względem MAC podczas terapii schematem wielolekowym (MDR) składającym się z co najmniej dwóch leków. Leki powinny być podawane przez co najmniej 6 kolejnych miesięcy i być w trakcie stosowania lub wstrzymane na <12 miesięcy przed badaniem przesiewowym. Wyjątki od leczenia przez 6 kolejnych miesięcy obejmowały dawki lub częstość stosowania niższą od zaleconej w wytycznych i/ lub krótkie przerwy w leczeniu ze względu na bezpieczeństwo/ tolerancję. Udokumentowana na podstawie radiografii lub TK klatki piersiowej choroba płuc taka jak rozstrzenie oskrzeli ze zmianami guzkowymi i/ lub włóknisto-jamistymi. Udokumentowana co najmniej dwoma dodatnimi wynikami posiewu (MAC lub MAC jako gatunek dominujący) infekcja płuc. Próbkę pobrana w odstępie co najmniej jednego miesiąca. Pierwsza uzyskana w ciągu 6 miesięcy przed badaniem przesiewowym, a druga podczas badania przesiewowego (próbka z płwociny lub bronchoskopii). <p>Kluczowe kryteria wyłączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> mukowiscydoza; MAC z MIC (minimalne stężenie hamujące) amikacyny >64 µg/ml; niemożność wykonania 6MW (test 6-minutowego marszu); ciąża lub karmienie piersią; aktywna choroba płuc inna niż MAC; znana nadwrażliwość na aminoglikozydy; stosowanie wziewnych lub ogólnoustrojowych aminoglikozydów wykazujących aktywność przeciwko MAC w ciągu 28 dni przed rozpoczęciem leczenia; czynna gruźlica w badaniu przesiewowym płuc, wymagająca leczenia; zespół nabytego i pierwotnego niedoboru odporności lub pacjenci HIV-dodatni. 	<p>Kryteria włączenia z badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> zdiagnozowane NTM, zgodnie z kryteriami ATS/ IDSA z 2007 roku z objawami guzkowatej rozstrzeni oskrzeli i/ lub ze zmianami jamistymi, za pomocą TK klatki piersiowej; udokumentowany przebieg przewlekłego zakażenia bakteriami <i>Mycobacterium avium</i>, <i>Mycobacterium abscessus</i> lub zakażeniem mieszanym obydwoma szczepami (zdefiniowane jako co najmniej 2 udokumentowane dodatnie posiewy w ciągu ostatnich 2 lat, z których co najmniej jeden uzyskano w ciągu 6 miesięcy poprzedzających badanie przesiewowe); dodatni wynik posiewu płwociny uzyskany podczas wizyty przesiewowej (obecność <i>Mycobacterium avium</i> complex, <i>Mycobacterium abscessus</i> lub mieszanego zakażenia z jednym dominującym szczepem); Pacjenci z mukowiscydozą lub pierwotną dyskinezą rzęsek kwalifikowali się do udziału w badaniu, jeśli wszystkie kryteria włączenia i wyłączenia zdefiniowane powyżej zostały spełnione. Diagnoza mukowiscydozy musiała być potwierdzona dodatnim wynikiem testu potowego ≥60 mmol/l lub analizą DNA wykazującą obecność obu zmutowanych alleli. stosowanie schematu leczenia opartego na wytycznych ATS/ IDSA przez co najmniej 6 miesięcy przed badaniem przesiewowym z trwale dodatnimi wynkami kultur mykobakterii w płwocinie; zdolność do wytworzenia co najmniej 3 ml płwociny lub chęć poddania się indukcji; zgoda kobiet w wieku rozrodczym na stosowanie metody antykoncepcyjnej. <p>Kryterium wyłączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> natężona objętość wydechu pierwszosekundowa (FEV1) <30% normy w badaniu przesiewowym; obecność klinicznie istotnej choroby serca. Kryteria QTc do wykluczenia równe: QTc >450 msec dla mężczyzn lub QTc >470 msec dla kobiet;

Wskazanie rejestracyjne	Kryteria włączenia i wyłączenia z badania INS-212	Kryteria włączenia i wyłączenia z badania TR02-112
		<ul style="list-style-type: none"> • pacjenci z krwiopluciem o objętości ≥ 60 ml w ciągu 24 godzin w okresie 4 tygodni przed badaniem przesiewowym; • czynny nowotwór płuc (pierwotny lub przerzutowy) lub jakkolwiek inny nowotwór wymagający chemioterapii lub radioterapii w ciągu jednego roku przed badaniem przesiewowym lub przewidywany w okresie badania; • aktywna alergiczna grzybica oskrzelowo-płucna lub jakkolwiek inny stan wymagający stosowania ogólnoustrojowych sterydów w dawce $>$ równoważności 10 mg/ dobę prednizonu w ciągu 3 miesięcy przed badaniem przesiewowym lub przewidywanym w okresie badania; • gruźlica wymagająca leczenia lub leczona w ciągu 2 lat przed badaniem przesiewowym; • udokumentowana historia przeszczepu płuc; • nadwrażliwość na aminoglikozydy; • jakkolwiek zmiana w przewlekłym schemacie wielolekowym NTM w ciągu 28 dni przed pierwszym dniem badania; • udokumentowana historia marskości żółciowej wątroby z nadciśnieniem wrotnym; • konieczność codziennej terapii tlenowej; • palenie tytoniu lub jakiegokolwiek substancji w ciągu 6 miesięcy przed badaniem przesiewowym lub przewidywanym niemożność powstrzymania się od palenia w trakcie badania.

Źródło: Opracowanie własne.

3.1.3. Ocena obciążenia stanem klinicznym (DALY)

Według Global Burden of Disease (GBD) waga niesprawności dla infekcji dolnych dróg oddechowych o umiarkowanym przebiegu (ang. *moderate lower respiratory infections*) jest równa 0,051. Oznacza to, że jakość życia pacjenta z NTM może wynosić 0,949. Z kolei wartość DW (ang. *disability weights*) dla infekcji dolnych dróg oddechowych o ciężkim przebiegu (ang. *severe lower respiratory infections*) wynosi 0,133, jakość życia pacjentów w tym przypadku jest równa 0,867.

Tabela 4. Wagi niesprawności w poszczególnych jednostkach chorobowych wg GBD 2019 (0 – pełne zdrowie, 1 – zgon)

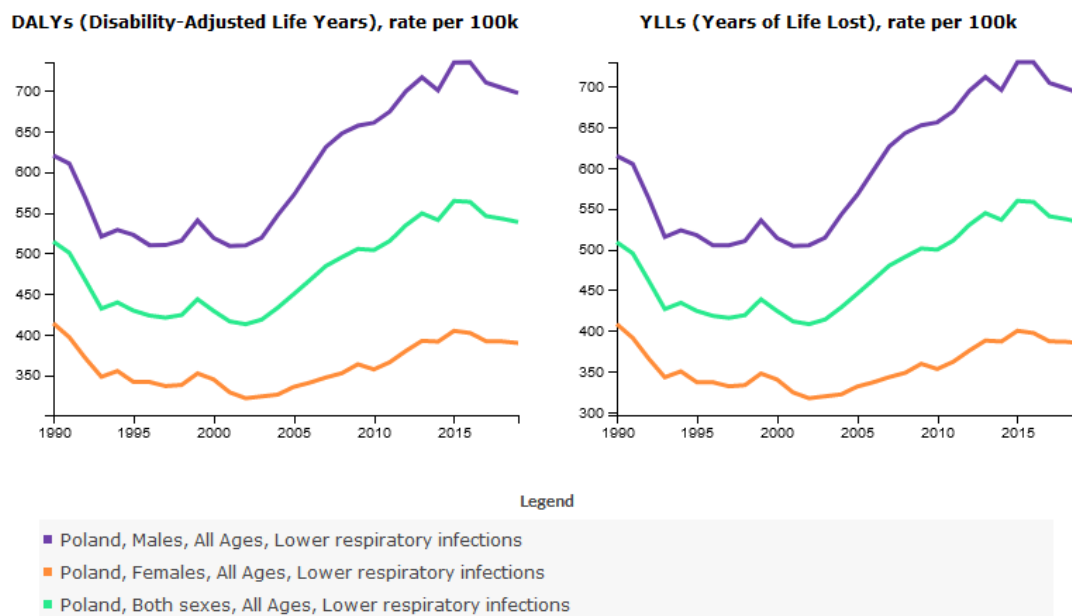
Jednostka chorobowa	Opis objawów	Waga niesprawności (95% CI)
Infekcja dolnych dróg oddechowych o umiarkowanym przebiegu	Gorączka, ból, słabość, pewne trudności w wykonywaniu codziennych czynności.	0,051 (0,032–0,074)
Infekcja dolnych dróg oddechowych o ciężkim przebiegu	Wysoka gorączka, ból, bardzo duża słabość, duże trudności w wykonywaniu codziennych czynności.	0,133 (0,088–0,19)

Źródło: Opracowanie własne na podstawie: GBD 2019.

Według danych Global Burden of Disease (GBD) z 2019 r. wskaźniki dla infekcji dolnych dróg oddechowych (ang. *lower respiratory infections*) w Polsce wynoszą:

- YLLs – utracone lata życia (ang. *years of life lost*), współczynnik na 100 tys.:
 - ogółem: 532,99 (95%CI: 449,69; 626,48) [procent: 2,67 (95%CI: 2,47; 2,81)];

- kobiety: 384,65 (95%CI: 308,57; 473,38) [procent: 2,52 (95%CI: 2,25; 2,68)];
- mężczyźni: 691,03 (95%CI: 553,30; 853,32) [procent: 2,77 (95%CI: 2,55; 2,92)].
- DALYs – lata życia skorygowane niepełnosprawnością (ang. *disability adjusted life-years*), współczynnik na 100 tys.:
 - ogółem: 538,27 (95%CI: 456,15; 631,51) [procent: 1,64 (95%CI: 1,41; 1,85)];
 - kobiety: 389,38 (95%CI: 313,85; 478,57) [procent: 1,35 (95%CI: 1,11; 1,58)];
 - mężczyźni: 696,89 (95%CI: 560,12; 858,45) [procent: 1,88 (95%CI: 1,64; 2,09)].



Rysunek 1. DALYs oraz YLLs dla infekcji dolnych dróg oddechowych w Polsce w latach 1990–2019

Źródło: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool> [dostęp: 02.02.2021].

3.2. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

Przegląd wytycznych przeprowadzono w dniu 21.12.2020 r. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja	Data	Kraj / Region	Link	Rekomendowane interwencje												
ATS/ERS/ESCMID/IDSA	2020	Europa	https://erj.ersjournals.com/content/56/1/2000535	Do określenia siły rekomendacji zastosowano wytyczne GRADE (ang. <i>Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation</i>).												
				Tabela 1. Opis sił rekomendacji zastosowanych w wytycznych ATS/ERS/ESCMID/IDSA 2020												
				<table border="1"> <thead> <tr> <th>Interesariusze</th> <th>Silna</th> <th>Warunkowa</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Pacjenci</td> <td>Dla większości pacjentów w danej sytuacji określone postępowanie jest pożądane; u niewielkiego odsetka nie jest. <i>Most individuals in this situation would want the recommended course of action, and only a small proportion would not.</i></td> <td>Dla znacznej części pacjentów w danej sytuacji określone postępowanie jest pożądane, ale u wielu nie jest. <i>The majority of individuals in this situation would want the suggested course of action, but many would not.</i></td> </tr> <tr> <td>Klinicyści</td> <td>Większość pacjentów powinna otrzymać daną interwencję. <i>Most individuals should receive the intervention.</i> Zgodność postępowania z rekomendacjami wytycznych może stanowić kryterium jakości lub wskaźnik efektywności. <i>Adherence to the recommendation according to the guideline could be used as a quality criterion or performance indicator.</i> Podjęcie przez pacjenta decyzji zgodnej ze swoim systemem wartości i preferencjami nie powinno wymagać formalnej pomocy. <i>Formal decision aids are not likely to be needed to help individuals make decisions consistent with their values and preferences.</i></td> <td>Należy mieć na uwadze, że różne opcje mogą być odpowiednie dla poszczególnych pacjentów i należy pomóc im podjąć decyzję zgodną z ich systemami wartości i preferencjami. <i>Recognize that different choices will be appropriate for individual patients and that you must help each patient arrive at a management decision consistent with his or her values and preferences. Decision aids may be useful in helping individuals to make decisions consistent with their values and preferences.</i></td> </tr> <tr> <td>Organizatorzy systemu opieki zdrowotnej</td> <td>W większości przypadków rekomendacja może zostać zaadoptowana jako obowiązujący standard. <i>The recommendation can be adopted as policy in most situations.</i></td> <td>Ustanowienie standardów będzie wymagało istotnej dyskusji i zaangażowania różnych zainteresowanych stron. <i>Policy making will require substantial debate and involvement of various stakeholders.</i></td> </tr> </tbody> </table>	Interesariusze	Silna	Warunkowa	Pacjenci	Dla większości pacjentów w danej sytuacji określone postępowanie jest pożądane; u niewielkiego odsetka nie jest. <i>Most individuals in this situation would want the recommended course of action, and only a small proportion would not.</i>	Dla znacznej części pacjentów w danej sytuacji określone postępowanie jest pożądane, ale u wielu nie jest. <i>The majority of individuals in this situation would want the suggested course of action, but many would not.</i>	Klinicyści	Większość pacjentów powinna otrzymać daną interwencję. <i>Most individuals should receive the intervention.</i> Zgodność postępowania z rekomendacjami wytycznych może stanowić kryterium jakości lub wskaźnik efektywności. <i>Adherence to the recommendation according to the guideline could be used as a quality criterion or performance indicator.</i> Podjęcie przez pacjenta decyzji zgodnej ze swoim systemem wartości i preferencjami nie powinno wymagać formalnej pomocy. <i>Formal decision aids are not likely to be needed to help individuals make decisions consistent with their values and preferences.</i>	Należy mieć na uwadze, że różne opcje mogą być odpowiednie dla poszczególnych pacjentów i należy pomóc im podjąć decyzję zgodną z ich systemami wartości i preferencjami. <i>Recognize that different choices will be appropriate for individual patients and that you must help each patient arrive at a management decision consistent with his or her values and preferences. Decision aids may be useful in helping individuals to make decisions consistent with their values and preferences.</i>	Organizatorzy systemu opieki zdrowotnej	W większości przypadków rekomendacja może zostać zaadoptowana jako obowiązujący standard. <i>The recommendation can be adopted as policy in most situations.</i>	Ustanowienie standardów będzie wymagało istotnej dyskusji i zaangażowania różnych zainteresowanych stron. <i>Policy making will require substantial debate and involvement of various stakeholders.</i>
				Interesariusze	Silna	Warunkowa										
Pacjenci	Dla większości pacjentów w danej sytuacji określone postępowanie jest pożądane; u niewielkiego odsetka nie jest. <i>Most individuals in this situation would want the recommended course of action, and only a small proportion would not.</i>	Dla znacznej części pacjentów w danej sytuacji określone postępowanie jest pożądane, ale u wielu nie jest. <i>The majority of individuals in this situation would want the suggested course of action, but many would not.</i>														
Klinicyści	Większość pacjentów powinna otrzymać daną interwencję. <i>Most individuals should receive the intervention.</i> Zgodność postępowania z rekomendacjami wytycznych może stanowić kryterium jakości lub wskaźnik efektywności. <i>Adherence to the recommendation according to the guideline could be used as a quality criterion or performance indicator.</i> Podjęcie przez pacjenta decyzji zgodnej ze swoim systemem wartości i preferencjami nie powinno wymagać formalnej pomocy. <i>Formal decision aids are not likely to be needed to help individuals make decisions consistent with their values and preferences.</i>	Należy mieć na uwadze, że różne opcje mogą być odpowiednie dla poszczególnych pacjentów i należy pomóc im podjąć decyzję zgodną z ich systemami wartości i preferencjami. <i>Recognize that different choices will be appropriate for individual patients and that you must help each patient arrive at a management decision consistent with his or her values and preferences. Decision aids may be useful in helping individuals to make decisions consistent with their values and preferences.</i>														
Organizatorzy systemu opieki zdrowotnej	W większości przypadków rekomendacja może zostać zaadoptowana jako obowiązujący standard. <i>The recommendation can be adopted as policy in most situations.</i>	Ustanowienie standardów będzie wymagało istotnej dyskusji i zaangażowania różnych zainteresowanych stron. <i>Policy making will require substantial debate and involvement of various stakeholders.</i>														
Źródło: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation Working Group																
1. U pacjentów ze zdiagnozowanym zakażeniem płuc wywołanym przez prątki niegruźlicze wytyczne zalecają podjęcie leczenia zamiast obserwacji, zwłaszcza w przypadku obecności kwasoodpornych pałeczek w rozmazie płwociny i/lub choroby ze zmianami jamistymi (rekomendacja warunkowa, bardzo niska pewność w oszacowaniach efektu).																

			<p><i>In patients who meet the diagnostic criteria for NTM pulmonary disease (table 2), we suggest initiation of treatment rather than watchful waiting, especially in the context of positive acid-fast bacilli sputum smears and/or cavitary lung disease (conditional recommendation, very low certainty in estimates of effect).</i></p> <p>2. W przypadku pacjentów z zakażeniem MAC zalecana jest terapia oparta na określeniu wrażliwości patogenu na makrolidy i amikacynę zamiast terapii empirycznej (rekomendacja warunkowa, bardzo niska pewność w oszacowaniach efektu).</p> <p><i>In patients with MAC pulmonary disease, we suggest susceptibility-based treatment for macrolides and amikacin over empiric therapy (conditional recommendation, very low certainty in estimates of effect).</i></p> <p>3. U pacjentów z zakażeniem MAC wrażliwymi na makrolidy zaleca się trójlekowy schemat leczenia obejmujący makrolid (silna rekomendacja, bardzo niska pewność w oszacowaniach efektu); sugerowana jest azytromycyna zamiast klarytromycyny (rekomendacja warunkowa, bardzo niska pewność w oszacowaniach efektu).</p> <p><i>In patients with macrolide-susceptible MAC pulmonary disease, we recommend a 3-drug regimen that includes a macrolide over a 3-drug regimen without a macrolide (strong recommendation, very low certainty in estimates of effect). In patients with macrolide-susceptible MAC pulmonary disease we suggest azithromycin-based treatment regimens rather than clarithromycin-based regimens (conditional recommendation, very low certainty in estimates of effect).</i></p> <p>4. W przypadku pacjentów ze zmianami jamistymi, zaawansowanymi i ciężkimi rozstrzeniami oskrzeli lub zakażonych MAC opornymi na makrolidy, sugeruje się stosowanie w terapii początkowej amikacyny lub streptomycyny w postaciach pozajelitowych przez 2-3 miesiące, w celu nasilenia efektu standardowej terapii doustnej (rekomendacja warunkowa, umiarkowana pewność w oszacowaniach efektu).</p> <p><i>For patients with cavitary or advanced/severe bronchiectatic or macrolide-resistant MAC pulmonary disease, we suggest that parenteral amikacin or streptomycin be included in the initial treatment regimen (conditional recommendation, moderate certainty in estimates of effect).</i></p> <p>5. Wziewne postaci amikacyny, w tym forma liposomalna (ang. <i>amikacin liposome inhalation suspension – ALIS</i>) nie są zalecane do stosowania u pacjentów z zakażeniem MAC rozpoczynających leczenie (rekomendacja warunkowa, bardzo niska pewność w oszacowaniach efektu).</p> <p><i>In patients with newly diagnosed MAC pulmonary disease, we suggest neither inhaled amikacin (parenteral formulation) nor amikacin liposome inhalation suspension (ALIS) be used as part of the initial treatment regimen (conditional recommendation, very low certainty in estimates of effect).</i></p> <p>6. Dołączenie ALIS do schematu leczenia zalecane jest w przypadku pacjentów, u których efektów nie przyniosła stosowana przez co najmniej 6 miesięcy zgodna z wytycznymi terapia (silna rekomendacja, umiarkowana pewność w oszacowaniach efektu).</p> <p><i>In patients with MAC pulmonary disease who have failed therapy after at least 6 months of guideline-based therapy, we recommend addition of ALIS to the treatment regimen rather than a standard oral regimen, only (strong recommendation, moderate certainty in estimates of effect).</i></p> <p>7. U pacjentów z zakażeniem MAC wrażliwymi na makrolidy sugeruje się stosowanie trójlekowego schematu leczenia (zawierającego makrolid i etambutol) zamiast schematu dwulekowego (złożonego jedynie z makrolidu i etambutolu) (rekomendacja warunkowa, bardzo niska pewność w oszacowaniach efektu).</p> <p><i>In patients with macrolide-susceptible MAC pulmonary disease, we suggest a treatment regimen with at least 3 drugs (including a macrolide and ethambutol) over a regimen with 2 drugs (a macrolide and ethambutol alone) (conditional recommendation, very low certainty in estimates of effect).</i></p> <p>8. U pacjentów z postacią niejamistą choroby, ze zmianami guzkowymi / rozstrzeniami oskrzeli i MAC wrażliwymi na makrolidy sugeruje się stosowanie schematu leczenia opartego na makrolidzie dawkowanego 3 razy na tydzień zamiast stosowanego codziennie.</p> <p><i>In patients with noncavitary nodular/bronchiectatic macrolide-susceptible MAC pulmonary disease, we suggest a 3 times per week macrolide-based regimen rather than a daily macrolide-based regimen (conditional recommendation, very low certainty in estimates of effect).</i></p>
--	--	--	---

9. U pacjentów z postacią jamistą lub ciężką / zaawansowaną postacią guzkową z rozstrzeniami oskrzeli wywołanymi przez MAC wrażliwe na makrolidy, należy stosować leczenie oparte na makrolidzie przyjmowane codziennie, zamiast schematu dawkowanego 3 razy na tydzień (rekomenadacja warunkowa, bardzo niska pewność w oszacowaniach efektu).

In patients with cavitory or severe/advanced nondular bronchiectatic macrolide-susceptible MAC pulmonary disease we suggest a daily macrolide-based regimen rather than 3 times per week macrolide-based regimen (conditional recommendation, very low certainty in estimates of effect).

10. Pacjenci z chorobą płuc wywołaną MAC wrażliwymi na makrolidy powinni kontynuować leczenie przez przynajmniej 12 miesięcy od zmiany wyniku posiewu na negatywny (rekomenadacja warunkowa, bardzo niska pewność w oszacowaniach efektu).

We suggest that patients with macrolide-susceptible MAC pulmonary disease receive treatment for at least 12 months after culture conversion (conditional recommendation, very low certainty in estimates of effect).

11. Wytyczne sugerują możliwość przeprowadzenia u niektórych pacjentów resekcji jako dodatku do terapii (rekomenadacja warunkowa, bardzo niska pewność w oszacowaniach efektu).

In selected patients with NTM pulmonary disease, we suggest surgical resection as an adjuvant to medical therapy after expert consultation (conditional recommendation, very low certainty in estimates of effect).

Tabela 2. Rekomendowane schematy leczenia w zakażeniach *M. avium* complex wg wytycznych ATS/ERS/ESCMID/IDSA 2020

Postać choroby wywołanej zakażeniem MAC	Liczba leków	Zalecany schemat lekowy	Częstotliwość dawkowania
Ze zmianami guzkowymi, z rozstrzeniami oskrzeli	3	Azytromycyna (lub klarytromycyna)	3 razy w tygodniu
		Ryfampicyna (lub ryfabutylna)	
		Etambutol	
Ze zmianami jamistymi	≥4	Azytromycyna (lub klarytromycyna)	Codziennie (lub 3 razy w tygodniu w przypadku stosowania z aminoglikozydem)
		Ryfampicyna (lub ryfabutylna)	
		Etambutol	
		Amikacyna i.v (lub streptomycyna)*	
Oporna ⁺	≥4	Azytromycyna (lub klarytromycyna)	Codziennie (lub 3 razy w tygodniu w przypadku stosowania z aminoglikozydem)
		Ryfampicyna (lub ryfabutylna)	
		Etambutol	
		ALIS (lub amikacyna i.v lub streptomycyna)*	

* Do rozważenia u pacjentów ze zmianami jamistymi lub rozległymi guzkowymi z rozstrzeniami oskrzeli lub w zakażeniach MAC opornymi na makrolidy.

⁺ W przypadku pozytywnego wyniku posiewu płwociny po 6 miesiącach terapii zgodnej z wytycznymi.

BTS	2017	Wielka Brytania	https://thorax.bmi.com/content/72/Suppl_2/ii1	<p>Stopień D rekomendacji oznacza, że sformułowane zostały na podstawie wyników badań nieanalitycznych (np. studium przypadków), opinii ekspertów lub poprzez ekstrapolację dowodów z prawidłowo przeprowadzonych badań kliniczno-kontrolnych albo kohortowych o niskim ryzyku czynników zakłócających i błędów systematycznych oraz umiarkowanym prawdopodobieństwie przypadkowych zależności.</p> <p>1. Zakażenia wywołane przez MAC wrażliwe na klarytromycynę powinny być leczone ryfampicyną, etambutolem oraz klarytromycyną lub azytromycyną, dawkowanymi codziennie lub 3 razy w tygodniu (w zależności od nasilenia choroby wg kryteriów z Tabeli 1. i tolerancji leczenia). (Stopień D)</p> <p><i>Clarithromycin-sensitive MAC-pulmonary disease should be treated with rifampicin, ethambutol and clarithromycin or azithromycin using an intermittent (three times per week) or daily oral regimen. The choice of regimen should be based on the severity of disease (as defined in table 3) and treatment tolerance. (Grade D)</i></p> <p>2. Przerwany schemat dawkowania nie powinien być stosowany u chorych z ciężkim zakażeniem MAC (wg kryteriów z Tabeli 1.) lub leczonych bezskutecznie w przeszłości. (Stopień D)</p> <p><i>An intermittent (three times per week) oral antibiotic regimen should not be used in individuals with severe MAC-pulmonary disease (as defined in table 3) or in individuals with a history of treatment failure. (Grade D)</i></p> <p>3. Stosowanie aminoglikozydów (amikacyny lub streptomycyny) w postaciach do wstrzykiwań powinno być rozważone u pacjentów z ciężką (wg kryteriów z Tabeli 1.) chorobą płuc wywołaną zakażeniem MAC. (Stopień D)</p> <p><i>An injectable aminoglycoside (amikacin or streptomycin) should be considered in individuals with severe MAC-pulmonary disease (as defined in table 3). (Grade D)</i></p> <p>4. Zakażenia wywołane przez MAC odporne na klarytromycynę powinny być leczone ryfampicyną, etambutolem oraz izoniazidem lub chinolonem; do rozważenia dodatek aminoglikozydu (streptomycyny lub amikacyny). (Stopień D)</p> <p><i>Clarithromycin-resistant MAC-pulmonary disease should be treated with rifampicin, ethambutol and isoniazid or a quinolone, and consider an injectable aminoglycoside (amikacin or streptomycin). (Grade D)</i></p> <p>5. Amikacyna w nebulizacji powinna być wzięta pod uwagę w przypadku, gdy dożylna i domięśniowa droga podania jest niepraktyczna a bo przeciwwskazana lub gdy konieczna jest dłuższa terapia aminoglikozydami.</p> <p><i>Nebulised amikacin may be considered in place of an injectable aminoglycoside when intravenous/intramuscular administration is impractical, contraindicated or longer term treatment with an aminoglycoside is required for the treatment of MAC-pulmonary disease. (Grade D)</i></p> <p>6. Nie należy stosować makrolidu w monoterapii lub schematu złożonego wyłącznie z makrolidu i chinolonu. (Stopień D)</p> <p><i>Macrolide monotherapy or macrolide/quinolone dual therapy regimens should not be used for the treatment of MAC-pulmonary disease. (Grade D)</i></p> <p>7. Antybiotykoterapia zakażeń MAC powinna być kontynuowana przez co najmniej 12 miesięcy od momentu zmiany wyniku posiewu płwociny na negatywny. (Stopień D)</p> <p><i>Antibiotic treatment for MAC-pulmonary disease should continue for a minimum of 12 months after culture conversion. (Grade D)</i></p> <p>Tabela 1. Rekomendowane schematy leczenia w zakażeniach <i>M. avium complex</i> wg wytycznych BTS 2017</p> <table border="1" data-bbox="976 1163 1989 1390"> <thead> <tr> <th data-bbox="976 1163 1482 1198">Nasilenie choroby wywołanej zakażeniem MAC</th> <th data-bbox="1482 1163 1989 1198">Schemat leczenia</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="976 1198 1482 1390" rowspan="3">Łagodne (brak prątków kwasoodpornych w rozmazie, brak zmian jamistych lub objawów ciężkiej infekcji w badaniu radiologicznym, łagodne / umiarkowane objawy, brak objawów choroby ogólnoustrojowej)</td> <td data-bbox="1482 1198 1989 1244">Ryfampicyna 600 mg, 3 razy w tygodniu</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1482 1244 1989 1291">Etambutol 25 mg/kg m.c, 3 razy w tygodniu</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1482 1291 1989 1390">Azytromycyna 500 mg, 3 razy w tygodniu lub Klarytromycyna 1g w dwóch dawkach podzielonych, 3 razy w tygodniu</td> </tr> </tbody> </table>	Nasilenie choroby wywołanej zakażeniem MAC	Schemat leczenia	Łagodne (brak prątków kwasoodpornych w rozmazie, brak zmian jamistych lub objawów ciężkiej infekcji w badaniu radiologicznym, łagodne / umiarkowane objawy, brak objawów choroby ogólnoustrojowej)	Ryfampicyna 600 mg, 3 razy w tygodniu	Etambutol 25 mg/kg m.c, 3 razy w tygodniu	Azytromycyna 500 mg, 3 razy w tygodniu lub Klarytromycyna 1g w dwóch dawkach podzielonych, 3 razy w tygodniu
Nasilenie choroby wywołanej zakażeniem MAC	Schemat leczenia									
Łagodne (brak prątków kwasoodpornych w rozmazie, brak zmian jamistych lub objawów ciężkiej infekcji w badaniu radiologicznym, łagodne / umiarkowane objawy, brak objawów choroby ogólnoustrojowej)	Ryfampicyna 600 mg, 3 razy w tygodniu									
	Etambutol 25 mg/kg m.c, 3 razy w tygodniu									
	Azytromycyna 500 mg, 3 razy w tygodniu lub Klarytromycyna 1g w dwóch dawkach podzielonych, 3 razy w tygodniu									

					<p>Ciężkie (obecność prątków kwasoodpornych w rozmazie, zmiany jamiste lub objawy ciężkiej infekcji w badaniu radiologicznym, ciężkie objawy choroby ogólnoustrojowej)</p>	Ryfampicyna 600 mg, codziennie
						Etambutol 15 mg/kg m.c, codziennie
						Azytromycyna 250 mg, codziennie lub Klarytromycyna 1g w dwóch dawkach podzielonych, codziennie
						Do rozważenia: Amikacyna i.v, do 3 miesięcy lub Amikacyna w nebulizacji
					<p>Zakażenie MAC opornymi na klarytromycynę</p>	Ryfampicyna 600 mg, codziennie
						Etambutol 15 mg/kg m.c, codziennie
						Izoniazyd 300 mg (+pirydoksyna 10mg), codziennie lub Moksyfloksacyna 400 mg, codziennie
						Do rozważenia: Amikacyna i.v do 3 miesięcy lub Amikacyna w nebulizacji

Źródło: Opracowanie własne.

PODSUMOWANIE

Interwencja: Zgodnie z wytycznymi liposomalna amikacyna przeznaczona do podania wziewnego znajduje zastosowanie u pacjentów, u których wcześniejsze leczenie zgodne z wytycznymi prowadzone przez co najmniej 6 miesięcy nie odniosło skutku (wytyczne ATS/ERS/ESCMID/IDSA 2020) lub w przypadkach zakażeń ciężkich oraz wywołanych przez MAC oporne na klarytromycynę (wytyczne BTS 2017).

Komparator: Komparatorem dla ocenianej technologii powinny być schematy leczenia stosowane w analogicznych sytuacjach klinicznych.

Według wytycznych ATS/ERS/ESCMID/IDSA 2020 jest to azytromycyna lub klarytromycyna + ryfampicyna lub ryfabutyna + etambutol + amikacyna i.v lub streptomycyna stosowane u pacjentów bezskutecznie leczonych zgodnie z wytycznymi przez 6 miesięcy.

Wytyczne BTS 2017 sugerują:

1. W ciężkich zakażeniach – stosowaną codziennie ryfampicyna + etambutol + azytromycyna lub klarytromycyna + opcjonalnie amikacyna i.v.
2. W zakażenia MAC opornymi na klarytromycynę – ryfampicynę + etambutol + izoniazyd lub moksyfloksacynę + opcjonalnie amikacynę i.v.

3.3. Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT

Tabela 6. Rekomendacje Agencji dotyczące rozpatrywanego wskazania

Numer zlecenia	Dokument i data wydania	Wskazanie	Źródło	Stanowiska RK/RP oraz rekomendacje prezesa AOTM/AOTMiT
ethionamide				
185/2018	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 108/2018 z dnia 29 października 2018 roku	Gruźlica płuc wielolekooporna, mykobakterioza płuc	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/185/SRP/U_40_402_1810_29_stanowisko_108_TRECATOR_import.pdf	Rada Przejrzystości uważa za zasadne wydawanie zgód na refundację leku Trecator (ethionamide), tabletki a 250 mg, we wskazaniu: gruźlica płuc wielolekooporna oraz niezasadne we wskazaniu: mykobakterioza płuc.
	Rekomendacja nr 106/2018 z dnia 6 listopada 2018 roku Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji	Gruźlica płuc wielolekooporna, mykobakterioza płuc	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/185/REK/RP_106_2018.pdf	Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Trecator we wskazaniu: gruźlica płuc wielolekooporna. Prezes Agencji nie rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Trecator we wskazaniu: mykobakterioza płuc.
clofazimum				
63/2018	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 47/2018 z dnia 7 maja 2018 roku	Gruźlica płuc wielolekooporna, mykobakterioza płuc, mykobakterioza dróg rodnych	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/063/SRP/U_17_151_1805_07_stanowisko_47_Lamprene_import.pdf	Rada Przejrzystości uważa za zasadne wydawanie zgód na refundację leku Lamprene (clofazimum) we wskazaniu gruźlica płuc wielolekooporna natomiast uważa za niezasadne sprowadzanie leku do leczenia mykobakteriozy płuc oraz mykobakteriozy dróg rodnych.
	Rekomendacja nr 46/2018 z dnia 16 maja 2018 roku Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji	Gruźlica płuc wielolekooporna, mykobakterioza płuc, mykobakterioza dróg rodnych	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/063/REK/RP_46_2018.pdf	Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Lamprene (clofazimum) we wskazaniu: gruźlica płuc wielolekooporna. Prezes Agencji nie rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Lamprene (clofazimum) we wskazaniu: mykobakterioza płuc oraz mykobakterioza dróg rodnych.
rifabutinum				
32/2018	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 50/2018 z dnia 14 maja 2018 roku	Gruźlica płuc wielolekooporna, mykobakterioza płuc, mykobakterioza dróg rodnych	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/032/SRP/U_18_155_1805_14_stanowisko_50_Mycobutin_import_docelowy.pdf	Rada Przejrzystości uważa za zasadne wydawanie zgód na refundację leku Mycobutin (rifabutinum) we wskazaniach: gruźlica płuc wielolekooporna, mykobakterioza płuc, mykobakterioza dróg rodnych.
	Rekomendacja nr 49/2018 z dnia 16 maja 2018 roku Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji	Gruźlica płuc wielolekooporna, mykobakterioza płuc, mykobakterioza dróg rodnych	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/032/REK/RP_49_2018.pdf	Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Mycobutin (rifabutinum) we wskazaniu gruźlica płuc wielolekooporna, mykobakterioza płuc oraz mykobakterioza dróg rodnych.
cicloserinum				
28/2018	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 51/2018 z dnia 14 maja 2018 roku	Gruźlica płuc wielolekooporna, mykobakterioza płuc, mykobakterioza dróg rodnych	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/028/SRP/U_18_156_1805_14_stanowisko_51_Cicloserina_i	Rada Przejrzystości uważa za zasadne wydawanie zgód na refundację leku Cicloserina (cicloserinum), kapsułki twarde a 250 mg, we wskazaniach: gruźlica płuc wielolekooporna, mykobakterioza płuc, mykobakterioza dróg rodnych.

Numer zlecenia	Dokument i data wydania	Wskazanie	Źródło	Stanowiska RK/RP oraz rekomendacje prezesa AOTM/AOTMiT
ethionamide				
			mport_docelowy.pdf	
	Rekomendacja nr 50/2018 z dnia 16 maja 2018 roku Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji	Gruźlica płuc wielolekooporna, mykobakterioza płuc, mykobakterioza dróg rodnych	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/028/REK_RP_50_2018_Ci_closerina.pdf	Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Cicleserina (cicloserinum) we wskazaniach: gruźlica płuc wielolekooporna, mykobakterioza płuc, mykobakterioza dróg rodnych.

Źródło: Opracowanie własne na podstawie: <https://bipold.aotm.gov.pl/> [dostęp: 07.01.2021]

3.4. Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce

3.4.1. Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych wymienionych w obwieszczeniu MZ

Według odnalezionych wytycznych klinicznych, u pacjentów z NTM można zastosować azytromycynę, ryfampicynę, ryfabutyne, etambutol, amikacynę i.v., moksyflokscynę, streptomycynę oraz izoniazyd.

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2021 r. refundowane są:

- w ramach refundacji aptecznej:
 - we wskazaniu – „Gruźlica, w tym również gruźlica wielolekooporna i inne mykobakteriozy” – ryfampicyna w skojarzeniu z izoniazydem, ryfampicyna oraz etambutol.
 - klarytromycyna jest refundowana we wskazaniu: „rozsiane lub zlokalizowane zakażenia *Mycobacterium avium* lub *Mycobacterium intracellulare*. zlokalizowane zakażenia *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium fortuitum* lub *Mycobacterium kansasii*”.
- w ramach programu lekowego: brak;
- w ramach chemioterapii: brak.

Ponadto, opcje terapeutyczne stanowią także: azytromycyna (finansowana ze środków publicznych w leczeniu szpitalnym i w ramach refundacji aptecznej), amikacyna i.v. (finansowana ze środków publicznych w leczeniu szpitalnym), moksyflokscyna (finansowana ze środków publicznych w leczeniu szpitalnym) oraz streptomycyna (finansowana ze środków publicznych w leczeniu szpitalnym).

PODSUMOWANIE:

Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce:

W Polsce opcje terapeutyczne dla pacjentów z NTM, zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2021 r. są finansowane ze środków publicznych w ramach refundacji aptecznej. Należą do nich: ryfampicyna w skojarzeniu z izoniazydem, ryfampicyna, etambutol oraz klarytromycyna.

3.4.2. Dostępność opcji finansowania nieuwzględnionych w obwieszczeniu

W Polsce nier refundowana jest ryfabutyna, która zgodnie z wytycznymi ATS/ERS/ESCMID/IDSA 2020 jest zalecana w leczeniu postaci NTM ze zmianami guzkowymi z rozstrzeniami oskrzeli lub zmianami jamistymi. Lek ten był podstawą oceny AOTMiT i uzyskał pozytywną rekomendację Prezesa Agencji i Rady Przejrzystości w sprawie wydania zgody na refundację produktu leczniczego Mycobutin (rifabutinum) we wskazaniu: gruźlica płuc wielolekooporna, mykobakterioza płuc oraz mykobakterioza dróg rodnych.

3.5. Podsumowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Przebieg mykobakteriozy jest zazwyczaj przewlekły i postępujący. Zakażenia płuc wywołane przez *Mycobacterium avium* Complex (MAC) wiążą się z występowaniem objawów takich jak: produktywny kaszel, duszności, zmęczenie oraz pogorszenie czynności płuc.

Wpływ choroby na przeżycie pacjenta:

W chwili obecnej u wielu chorych, mimo wysiłków terapeutycznych, nie uzyskuje się odprątkowania. W takich sytuacjach leczenie można kontynuować, by zmniejszyć ryzyko progresji.

Natomiast pozostawienie chorego bez leczenia i zlekceważenie progresji lub gdy leczenie jest nieskuteczne może prowadzić do masywnego pogrubienia opłucnej, rozległych rozstrzeni i zmian jamistych.

Chorzy wymagają długotrwałego monitorowania, ponieważ często dochodzi do nawrotu i kolejnego leczenia. Odsetek nawrotów po leczeniu postaci guzkowo-rozstrzeniowej sięga 40%; badania molekularne wykazały, że w większości przypadków nie jest to prawdziwa wznowa, a zakażenie nowym szczepem MAC⁸.

Wpływ choroby na jakość życia pacjenta:

MAC wywołują 2 typy zmian w płucach, tzn. włóknisto-jamiste i guzkowo-rozstrzeniowe.

Guzkowo-rozstrzeniowa postać mykobakteriozy ma zwykle powolny przebieg. Nie ma dowodów na to, że skraca życie, choć bez wątplenia jej objawy obniżają jakość życia chorych. Niektórzy pacjenci nie odczuwają żadnych korzyści z leczenia, bo objawy niepożądane powodują, że terapia staje się gorsza od choroby.

Kierując się nasileniem objawów, postępem zmian radiologicznych i ryzykiem objawów niepożądanych rozważane jest często, czy warto leczenie podjąć i w jakim momencie. Fakt, że zmiany są niewielkie, nie oznacza dobrej odpowiedzi na leczenie, a odsetek niepowodzeń terapii i nawrotów choroby jest duży.

Istotną informacją jest także fakt, że złe samopoczucie chorego może zależeć od choroby, która współwystępuje z mykobakteriozą⁹.

Rekomendacje w rozpatrywanym wskazaniu:

Zgodnie z wytycznymi liposomalna amikacyna przeznaczona do podania wziewnego znajduje zastosowanie u pacjentów, u których wcześniejsze leczenie zgodne z wytycznymi prowadzone przez co najmniej 6 miesięcy nie odniosło skutku lub w przypadkach zakażeń ciężkich oraz wywołanych przez MAC oporne na klarytromycynę,

Dostępne opcje terapeutyczne w Polsce:

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2021 r. refundowane są: ryfampicyna w skojarzeniu z izoniazidem, ryfampicyna, etambutol i klarytromycyna.

Ponadto, opcje terapeutyczne stanowią także: azytromycyna (finansowana ze środków publicznych w leczeniu szpitalnym i w ramach refundacji aptecznej), amikacyna i.v. (finansowana ze środków publicznych w leczeniu szpitalnym), moksyflokscyna (finansowana ze środków publicznych w leczeniu szpitalnym) oraz streptomycyna (finansowana ze środków publicznych w leczeniu szpitalnym).

⁸ <https://www.mp.pl/pulmonologia/artykuly-wytyczne/pogladowe/116396.mykobakteriozy-wystepowanie-postaci-rozpoznawanie-i-leczenie> [dostęp: 21.01.2021].

⁹ <https://www.mp.pl/pulmonologia/artykuly-wytyczne/pogladowe/116396.mykobakteriozy-wystepowanie-postaci-rozpoznawanie-i-leczenie> [dostęp: 21.01.2021].

4. Wielkość populacji docelowej

4.1. Szacowanie wielkości populacji

Według danych europejskich odnoszących się ogólnie do chorób płuc NTM chorobowość roczna waha się od około 3/100 000 mieszkańców do 6,5/100 000 mieszkańców.

Zgodnie z raportem Państwowego Zakładu Higieny, liczba zachorowań na mykobakteriozy i inne bliżej nieokreślone zakażenia prątkowe (ICD-10: A31) w Polsce w 2018 roku wyniosła 243 (zapadalność 0,63/100 000) a w 2019 roku 233 (zapadalność 0,61/100 000), spośród których hospitalizowano odpowiednio 62,6% oraz 69,1% przypadków¹⁰.

Uwzględniając współczynniki zapadalności dla mykobakterioz i innych bliżej nieokreślonych zakażeń prątkowych, liczba nowych zachorowań wynosi ~200 rocznie.

Do mykobakterioz klasyfikowane są również zakażenia spowodowane przez *Mycobacterium kansasii*. Bakterie te nie należą do grupy NTM lecz do prątków atypowych.

Na podstawie powyższych danych nie jest możliwe precyzyjne oszacowanie populacji, która mogłaby być leczona produktem Arikayce liposomal.

Ze względu na specyfikę prowadzonej oceny należy dodatkowo podkreślić, że w związku z dostępnością alternatywnych opcji terapeutycznych w ocenianym wskazaniu, nie przeprowadzono estymacji udziałów rynkowych, a podane oszacowania są maksymalne i odnoszą się do całej populacji, która może kwalifikować się do terapii ocenianym lekiem.

Przy założeniu rocznego czasu trwania terapii lekiem Arikayce liposomal szacowana populacja wynosi:

- w pierwszym roku: 96 pacjentów;
- w drugim roku i okresie stabilnym: 192 pacjentów.

Przy założeniu półtorarocznego czasu trwania terapii lekiem Arikayce liposomal szacowana populacja wynosi:

- w pierwszym roku: 96 pacjentów;
- w drugim roku: 262 pacjentów;
- w okresie stabilnym: 288 pacjentów.

4.2. Podsumowanie szacowania populacji

Oszacowano, że przy założeniu rocznej terapii lekiem Arikayce liposomal, populacja w pierwszym roku będzie wynosić około 96 pacjentów, natomiast w drugim roku i kolejnych latach ok. 192 rocznie.

Natomiast, przy założeniu, że terapia lekiem Arikayce liposomal potrwa 18 miesięcy, oszacowana populacja w pierwszym roku będzie niezmienna, z kolei w drugim roku wzrośnie do 262 pacjentów, a w okresie stabilnym do 288 pacjentów rocznie.

Ze względu na fakt, że do zachorowań na mykobakteriozy kwalifikowane są zarówno zakażenia MAC jak i zakażenia *M.kansasii*, liczba chorych kwalifikujących się do leczenia może być przeszacowana.

¹⁰ Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny, Główny Inspektorat Sanitarny, *CHOROBY ZAKAŻNE I ZATRUCIA W POLSCE W 2019 ROKU*, Warszawa 2020, str. 44.

5. Jakość dowodów naukowych

5.1. Opis badań rejestracyjnych leku

Tabela 7. Skrócowa charakterystyka badań rejestracyjnych

Badanie	URL (clinicaltrials.gov)	Źródło finansowania	Typ badania	Metodyka	Punkty końcowe	Populacja	Kryteria włączenia/wyłączenia	Liczebność	Interwencja	Długość obserwacji
INS-212	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02344004	Insmad Incorporated	Badanie III fazy	Wieloośrodkowe, randomizowane badanie metodą otwartej próby. Typ hipotezy: superiority.	<p>Pierwszorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> odsetek pacjentów, którzy osiągnęli konwersję posiewu płwociny do 6. miesiąca leczenia (wg protokołu globalnego, jako drugorzędowy wg protokołu europejskiego); odsetek uczestników osiągających trwałą konwersję posiewu płwociny po 3. miesiącach od zakończenia leczenia (wg protokołu europejskiego). <p>Pozostałe (wybrane):</p> <ul style="list-style-type: none"> zmiana pokonywanego dystansu w czasie 6-minutowego marszu (6MWT) od wartości wyjściowej (dzień 1) do wartości osiągniętej w 6. miesiącu badania; czas do konwersji posiewu płwociny do 6. miesiąca badania; odsetek uczestników 	Pacjenci z dodatnim wynikiem posiewu płwociny w kierunku MAC podczas terapii schematem wielolekowym.	<p>Kluczowe kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> Dorośli pacjenci z dodatnim wynikiem płwociny pod względem MAC podczas terapii schematem wielolekowym (MDR) składającym się z co najmniej dwóch leków. Leki powinny być podawane przez co najmniej 6 kolejnych miesięcy i być w trakcie stosowania lub wstrzymane na <12 miesięcy przed badaniem przesiewowym. Wyjątki od leczenia przez 6 kolejnych miesięcy obejmowały dawki lub częstość stosowania niższą od zalecanej w wytycznych i/ lub krótkie przerwy w leczeniu ze względu na bezpieczeństwo /tolerancję. Udokumentowana na podstawie 	<p>Liczba pacjentów w: Ogółem: 336 Grupa A: 224 Grupa B: 112</p>	<p>Grupa A: ALIS+MDR Grupa B: MDR (schemat wielolekowy oparty na wytycznych ATS/IDSA z 2007 r.). Uczestnicy zostali losowo przypisani do dwóch grup. Pierwszą stanowili pacjenci leczenia wziewną amikacyną i schematem wielolekowy. Drugie ramię badania obejmowało uczestników poddanych terapii tyko schematem wielolekowy. Pacjenci, u których trzy kolejne (pobierane co miesiąc) wyniki posiewu</p>	<p>Czas trwania badania: 16 miesięcy</p>

				<p>osiągających trwałą konwersję posiewu płwociny pod koniec leczenia (EOT);</p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiana pokonywanego dystansu w czasie 6-minutowego marszu (6MWT) od wartości wyjściowej do wartości osiągniętej w 12. miesiącu leczenia (EOT) [rama czasowa do 16. miesiąca]; • zmiana w stosunku do wartości wyjściowej (dzień 1) w 6. miesiącu w kwestionariuszu St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) (ocena jakości życia). 		<p>radiografii lub TK klatki piersiowej choroba płuc taka jak rozstrzenie oskrzeli ze zmianami guzkowymi i/ lub włóknisto-jamistymi.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Udokumentowana co najmniej dwoma dodatnimi wynkami posiewu (MAC lub MAC jako gatunek dominujący) infekcja płuc. Próbką pobrana w odstępie co najmniej jednego miesiąca. Pierwsza uzyskana w ciągu 6 miesięcy przed badaniem przesiewowym, a druga podczas badania przesiewowego (próbka z płwociny lub bronchoskopii). <p><u>Kluczowe kryteria wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • mukowiscydoza; • MAC z MIC (minimalne stężenie hamujące) amikacyny >64 µg/ml; • niemożność wykonania 6MW (test 6-minutowego marszu); • ciąża lub karmienie piersią; • aktywna choroba płuc inna niż MAC; • znana nadwrażliwość na aminoglikozydy; • stosowanie wziewnych lub 	<p>plwociny były ujemne pod względem MAC mogli kontynuować leczenie do 12 miesięcy (licząc od pierwszego z trzech ujemnych wyników kultur bakterii definiowanych jako konwersja posiewu płwociny – SCC).</p> <p>Osoby, u których wykazano brak konwersji posiewu płwociny w 1 lub 2 próbkach w rzeciągu 6 miesięcy również kontynuowały leczenie.</p> <p>Wynki posiewu płwociny były zaślepione dla ośrodka badawczego i sponsora do wizyty w 8 miesiącu badania.</p> <p>Uczestnicy, którzy pozostali w badaniu, kontynuowali schemat leczenia z randomizacją, dopóki nie</p>
--	--	--	--	---	--	--	---

							<p>ogólnoustrojowych aminoglikozydów wykazujących aktywność przeciwko MAC w ciągu 28 dni przed rozpoczęciem leczenia;</p> <ul style="list-style-type: none"> • czynna gruźlica w badaniu przesiewowym płuc, wymagająca leczenia; • zespół nabytego i pierwotnego niedoboru odporności lub pacjenci HIV-dodatni. 		<p>ukończyli łącznie 12 miesięcy terapii (EOT). Powrócili oni po wizycie EOT na wizyty kontrolne po 28 dniach, 3, 6 i 12 miesiącach. Wizyta kontrolna po 12 miesiącach od zakończenia leczenia była wizytą końcową badania (EOS). W fazie poza leczeniem nie stosowano żadnej terapii NTM.</p>	
INS-312	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02628600	Insmad Incorporated	Badanie III fazy	Badanie III fazy metodą otwartej próby, będące kontynuacją badania INS-212.	<p>Pierwszorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • odsetek uczestników, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane uważane za związane z leczeniem (TEAE) [ramy czasowe od wizyty początkowej do 28 dni po zakończeniu leczenia; do 13 miesięcy] <p>Pozostałe (wybrane):</p> <ul style="list-style-type: none"> • odsetek uczestników, którzy osiągnęli konwersję posiewu płwociny 	Pacjenci, którzy nie doświadczyli konwersji posiewu płwociny lub doświadczyli nawrotu choroby do 6. miesiąca w badaniu INS-212.	<p>Kluczowe kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci, którzy pomyślnie ukończyli wizytę w 6. miesiącu i na koniec leczenia (EOT) w badaniu INS-212; • pacjenci, którzy nie osiągnęli konwersji posiewu płwociny do 6. miesiąca lub doświadczyli nawrotu choroby (ang. <i>relapse or recurrence</i>) do 6. miesiąca w badaniu INS-212. (Nawrót choroby był definiowany jako dodatnie wyniki posiewu płwociny w płynnym podłożu 	<p>Liczba pacjentów: Ogółem: 163</p>	<p>Badanie miało na celu ocenę bezpieczeństwa i tolerancji dawkowania 590 mg liposomalnej amikacyny do inhalacji (ALIS). Badana substancja lecznicza była podawana raz dziennie łącznie ze schematem wielolekowy. Do badania byli zakwalifikowani uczestnicy, którzy byli</p>	<p>Czas trwania badania: 12 miesięcy</p>

					<p>(SCC) do 6. i 12. miesiąca;</p> <ul style="list-style-type: none"> • czas do konwersji posiewu plwociny [ramy czasowe do 12 miesiąca]; • zmiana pokonywanego dystansu w czasie 6-minutowego marszu (6MWT) od wartości wyjściowej do wartości osiągniętej w 6. i 12. miesiącu leczenia (EOT) 		<p>bulionowym (negatywne na agarze) przez 3 lub więcej kolejnych miesięcy lub posiadanie co najmniej 1 dodatniego wyniku posiewu plwociny na podłożu stałym (agar dodatnim) po osiągnięciu konwersji posiewu plwociny – SCC).</p> <p><u>Kluczowe kryteria wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci, którzy osiągnęli konwersję posiewu plwociny bez nawrotu choroby (ang. <i>relapse</i> or <i>recurrence</i>) w badaniu INS-212 do 6. miesiąca. (Nawrót choroby był definiowany jako dodatnie wyniki posiewu plwociny w płynnym podłożu bulionowym (negatywne na agarze) przez 3 lub więcej kolejnych miesięcy lub posiadanie co najmniej 1 dodatniego wyniku posiewu plwociny na podłożu stałym (agar dodatnim) po osiągnięciu konwersji posiewu plwociny – SCC). 		oporni na terapię i nie osiągnęli konwersji posiewu plwociny (SCC) w badaniu INS-212.	
TR02-112	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01315236	Insmad Incorporated	Badanie II fazy	Randomizowane, podwójnie zaślepione badanie II fazy.	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zmiana w ilościowych wynikach kultur 	Pacjenci ze zdiagnozowanym NTM.	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zdiagnozowane NTM, zgodnie z kryteriami ATS/ 	<u>Liczba pacjentów:</u>	<u>Grupa A:</u> LAI (Liposomal amikacin for	<u>Czas trwania badania:</u> 168 dni

				<p>mykobakterii w płwocinie od początku do 84 dnia badania</p> <p>Pozostałe (wybrane):</p> <ul style="list-style-type: none"> • liczba pacjentów z ujemnym wynikiem posiewu płwociny NTM w dniu 84; • czas do negatywnego wyniku posiewu płwociny w trakcie 84-dniowej, podwójnie zaślepionej fazy badania • Porządkowa, 3-poziomowa odpowiedź od punktu odniesienia w skali półilościowej (ang. <i>semi-quantitative scale</i>, SQS) dla hodowli mykobakterii w 84 dniu badania; • zmiana wyniku kwestionariusza dotyczącego objawów ze strony układu oddechowego i ogólnoustrojowych (RSSQ) od wizyty początkowej do 84 dnia badania; • zmiana globalnej oceny zdrowia (GRH) od wartości wyjściowej do 84 dnia badania; • liczba uczestników wymagających „ratunkowych” leków przeciwpłatkowych lub innych leków „ratunkowych” w trakcie 84-dniowej, 		<p>IDSA z 2007 roku z objawami guzkowatej rozstrzeni oskrzeli i/ lub ze zmianami jamistymi, za pomocą TK klatki piersiowej;</p> <ul style="list-style-type: none"> • udokumentowany przebieg przewlekłego zakażenia bakteriami <i>Mycobacterium avium</i>, <i>Mycobacterium abscessus</i> lub zakażeniem mieszanym obydwoma szczepami (zdefiniowane jako co najmniej 2 udokumentowane dodatnie posiewy w ciągu ostatnich 2 lat, z których co najmniej jeden uzyskano w ciągu 6 miesięcy poprzedzających badanie przesiewowe); • dodatni wynik posiewu płwociny uzyskany podczas wizyty przesiewowej (obecność <i>Mycobacterium avium complex</i>, <i>Mycobacterium abscessus</i> lub mieszanego zakażenia z jednym dominującym szczepem); • stosowanie schematu leczenia opartego na wytycznych ATS/ 	<p>Ogółem: 90</p>	<p>inhalation) + schemat wielolekowy Grupa B: Placebo + schemat wielolekowy</p> <p>Pacjenci zostali przypisani do dwóch grup w oparciu o obecność mukowiscydozy oraz dominującego w pobranym materiale szczepu NTM (<i>Mycobacterium avium complex</i> vs. <i>M. abscessus</i>)</p> <p>Przeprowadzono randomizację w stosunku 1:1. Pierwsza grupa uczestników otrzymywała wziewną amikacynę, natomiast druga placebo. W obu ramionach badania pacjenci otrzymywali schemat wielolekowy opraty na wytycznych z ATS/ IDSA z 2007 roku.</p>	
--	--	--	--	---	--	---	-------------------	---	--

					<p>podwójnie zaślepionej fazy badania.</p>	<p>IDSA przez co najmniej 6 miesięcy przed badaniem przesiewowym z trwale dodatnimi wynikami kultur mykobakterii w płwocinie;</p> <ul style="list-style-type: none"> • zdolność do wytworzenia co najmniej 3 ml płwociny lub chęć poddania się indukcji; • zgoda kobiet w wieku rozrodczym na stosowanie metody antykoniecznej. <p><u>Kryterium wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (FEV1) <30% normy w badaniu przesiewowym; • obecność klinicznie istotnej choroby serca. Kryteria QTc do wykluczenia równe: QTc >450 msec dla mężczyzn lub QTc >470 msec dla kobiet; • pacjenci z krwiopluciem o objętości ≥60 ml w ciągu 24 godzin w okresie 4 tygodni przed badaniem przesiewowym; • czynny nowotwór płuc (pierwotny lub przerzutowy) lub jakiegokolwiek innego nowotwór wymagający chemioterapii lub 			
--	--	--	--	--	--	---	--	--	--

							<p>radioterapii w ciągu jednego roku przed badaniem</p> <p>przesiewowym lub przewidywany w okresie badania;</p> <ul style="list-style-type: none"> • aktywna alergiczna grzybica oskrzelowo-płucna lub jakkolwiek inny stan wymagający stosowania ogólnoustrojowych sterydów w dawce >równowartości 10 mg/ dobę prednizonu w ciągu 3 miesięcy przed badaniem przesiewowym lub przewidywanym w okresie badania; • gruźlica wymagająca leczenia lub leczona w ciągu 2 lat przed badaniem przesiewowym; • udokumentowana historia przeszczepu płuc; • nadwrażliwość na aminoglikozydy; • jakakolwiek zmiana w przewlekłym schemacie wielolekowym NTM w ciągu 28 dni przed pierwszym dniem badania; • udokumentowana historia marskości żółciowej wątroby z nadciśnieniem wrotnym. • konieczność codziennej terapii tlenowej; 			
--	--	--	--	--	--	--	---	--	--	--

							<ul style="list-style-type: none"> • palenie tytoniu lub jakiegokolwiek substancji w ciągu 6 miesięcy przed badaniem przesiewowym lub przewidywana niemożność powstrzymania się od palenia w trakcie badania. <p>Pacjenci z mukowiscydozą lub pierwotną dyskinezą rzęsek kwalifikowali się do udziału w badaniu, jeśli wszystkie kryteria włączenia i wyłączenia zdefiniowane powyżej zostały spełnione.</p> <p>Diagnoza mukowiscydozy musiała być potwierdzona dodatnim wynikiem testu potowego ≥ 60 mmol/l lub analizą DNA wykazującą obecność obu zmutowanych alleli.</p>			
--	--	--	--	--	--	--	---	--	--	--

ALIS – liposomalna amikacyna w zawiesinie do inhalacji (ang. *amikacin liposome inhalation suspension*); EOS – koniec badania (ang. *end of study*); EOT – koniec terapii (ang. *end of treatment*); FEV1 – natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (ang. *forced expiratory volume in 1 second*) LAI – liposomalna amikacyna do inhalacji (ang. *liposomal amikacin for inhalation*); MDR – schemat wielolekowy (ang. *multi-drug regimen*); SCC – konwersja posiewu płwociny (ang. *sputum culture conversion*); TEAE – zdarzenie niepożądane związane z leczeniem (ang. *treatment-related adverse event*).

Źródło: Opracowanie własne na podstawie Clinical Trials i European Medicine Agency, *Assessment report Arikayce liposomal* https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/arikayce-liposomal-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 12.01.21].

W wyniku wyszukiwania wolnotekstowego z użyciem słów kluczowych: arikayce, liposomal, amikacin, przeszukano bazę clinicaltrials.gov w celu identyfikacji badań klinicznych, których przedmiotem oceny była omawiana interwencja. Wyniki wyszukiwania przedstawia Tabela 8.

Tabela 8. Wyniki wyszukiwania badań oceniających lek Arikayce liposomal w rejestrze National Institutes of Health – clinicaltrials.gov

Nr identyfikacyjny	URL (clinicaltrials.gov)	Tytuł	Metodyka/cel	Data rozpoczęcia/ planowana rekrutacja
NCT04677569	https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04677569?term=arikayce&draw=2&rank=10	ENCORE - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Active Comparator, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of an Amikacin Liposome Inhalation Suspension (ALIS)-Based Regimen in Adult Subjects With Newly Diagnosed Nontuberculous Mycobacterial (NTM) Lung Infection Caused by Mycobacterium Avium Complex (MAC)	Metodyka: wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie III fazy Cel: ocena skuteczności ALIS + azytromycyny + etambutolu w porównaniu z ELC (ang. <i>empty liposomes control</i> , kontrolowane podanie pustych liposomów) + azytromycyna + etambutol na objawy ze strony układu oddechowego zgłaszane przez uczestników w 13. miesiącu badania.	Data rozpoczęcia: planowana na luty 2021 r. Data zakończenia: w trakcie rekrutacji Sponsor: Inmed Incorporated Liczba uczestników: 250 Status: w trakcie rekrutacji
NCT04677543	https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04677543?term=arikayce&draw=3&rank=11	ARISE - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Active Comparator, Multicenter Study to Validate Patient-Reported Outcome Instruments in Adult Subjects With Newly Diagnosed Nontuberculous Mycobacterial (NTM) Lung Infection Caused by Mycobacterium Avium Complex (MAC)	Metodyka: wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie III fazy Cel: walidacja instrumentów dla punktów końcowych badania zgłaszanych przez pacjentów – badanie jakości życia dla rozstrzenia oskrzeli (ang. <i>Quality of Life – Bronchiectasis</i> , QoL-B) oraz system informacji o wynikach zgłaszanych przez pacjentów – formularz dotyczący zmęczenia (ang. <i>Patient-Reported Outcome Measurement Information System - Fatigue-Short Form</i> , PROMIS F-SF 7a) – u uczestników badania z nowo zdiagnozowaną niegruźliczą infekcją płuc wywołaną przez Mycobacterium avium Complex (MAC).	Data rozpoczęcia: 22.12.2020 r. Data zakończenia: w trakcie trwania Sponsor: Inmed Incorporated Liczba uczestników: 100 Status: w trakcie rekrutacji

Źródło: Opracowanie własne na podstawie: <https://www.clinicaltrials.gov/> [dostęp: 04.02.2021].

5.1.1. Opis komparatora

W badaniu rejestracyjnym pacjenci otrzymujący produkt Arikayce liposomal i schemat wielolekowy byli porównywani z grupą stosującą sam schemat wielolekowy przypisany terapii NTM (INS-212) lub z placebo (TR02-12, w obu grupach pacjenci otrzymywali schemat wielolekowy). Schemat leczenia był zgodny z wytycznymi ATS/IDSA z 2007 roku. Zakładał on stosowanie klarytromycyny lub azytromycyny, rifampicyny i etambutolu w przypadku rozstrzenia oskrzeli ze zmianami guzkowymi, dla zmian włóknisto-jamistych dopuszczał podanie ryfabutyliny zamiast ryfampicyny, a także amikacynę i.v. oraz streptomycynę.

Według odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej, stosowane mogą być:

- Azytromycyna – finansowana ze środków publicznych w leczeniu szpitalnym i w ramach refundacji aptecznej;
- Klarytromycyna – refundowana w Polsce we wskazaniu: „rozsiane lub zlokalizowane zakażenia Mycobacterium avium lub Mycobacterium intracellulare. zlokalizowane zakażenia Mycobacterium chelonae, Mycobacterium fortuitum lub Mycobacterium kansasii”;
- Ryfampicyna – refundowana w Polsce we wskazaniu: „Gruźlica, w tym również gruźlica wielolekooporna i inne mykobakteriozy”;
- Ryfabutyna – nierefundowana w Polsce;

- Etambutol – refundowany w Polsce we wskazaniu: „Gruźlica, w tym również gruźlica lekooporna i inne mykobakteriozy”;
- Amikacyna i.v. – refundowana w Polsce w leczeniu szpitalnym;
- Streptomycyna – finansowana ze środków publicznych w leczeniu szpitalnym;
- Isoniazyd – refundowany w Polsce w preparacie złożonym z ryfampicyną we wskazaniu: „Gruźlica, w tym również gruźlica wielolekooporna i inne mykobakteriozy”;
- Moksyflokscacyna – refundowana w Polsce w leczeniu szpitalnym.

PODSUMOWANIE:

Zastosowany w badaniu rejestracyjnym komparator był uzasadniony i zgodny z obowiązującymi wytycznymi praktyki klinicznej, komparatory za wyjątkiem ryfabutyliny są refundowane w Polsce. Lek ten był podstawą oceny AOTMiT i uzyskał pozytywną rekomendację Prezesa Agencji i Rady Przejrzystości w sprawie wydania zgody na refundację produktu leczniczego Mycobutin (rifabutinum) we wskazaniu: gruźlica płuc wielolekooporna, mykobakterioza płuc oraz mykobakterioza dróg rodnych.

5.1.2. Punkty końcowe

Punkty końcowe odnoszące się do:

- **Śmiertelności:** brak punktów końcowych dotyczących śmiertelności;
- **Jakości życia:**
 - zmiana pokonywanego dystansu w czasie 6-minutowego marszu (6MWT);
 - zmiana w wyniku kwestionariusza St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ);
 - zmiana w wyniku kwestionariusza dotyczącego objawów ze strony układu oddechowego i ogólnoustrojowych (RSSQ);
 - zmiana globalnej oceny zdrowia (GRH).
- **Zastępczych punktów końcowych:**
 - odsetek pacjentów, którzy osiągnęli konwersję posiewu płwociny;
 - czas do konwersji posiewu płwociny;
 - odsetek uczestników osiągających trwałą konwersję posiewu.
- **Bezpieczeństwa:**
 - odsetek uczestników, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane uważane za związane z leczeniem (TEAE).

5.1.3. Ocena jakości badania

Przeprowadzono ocenę jakości badań z wykorzystaniem skali Cochrane dla badań zrandomizowanych (INS-212, TR02-112) oraz za pomocą skali NICE dla badań jednoramiennych (INS-312). W badaniu INS-212 zidentyfikowano 5 domen, którym przypisano niskie ryzyko błędu systematycznego. W przypadku domen: „Zaślepienie badaczy i pacjentów” oraz „Inne czynniki” zidentyfikowano wysokie ryzyko błędu. Głównym ograniczeniem był brak zaślepienia badania (badanie *open label*). W badaniu TR02-112 nieznanie ryzyko błędu dotyczyło domen: „Ukrycie kodu alokacji”, „Selektywne raportowanie wyników” i „Inne czynniki”. Reszta domen (4 domeny) charakteryzowała się niskim ryzykiem błędu. Badanie INS-312 zostało ocenione na 6/8 (dobra jakość badania).

Tabela 9. Ocena ryzyka błędu systematycznego według The Cochrane Collaboration (INS-212)

Domena	Ocena	Komentarz
Randomizacja	Niskie ryzyko	Kwalifikujących się pacjentów poddawano stratyfikacji podczas badań przesiewowych według statusu palenia (aktywny palacz/ niepalący) oraz wcześniejszego stosowania MDR (w trakcie leczenia/ nieleczony przez co najmniej 3 miesiące), a następnie losowo przydzielano w stosunku 2:1 do LAI + MDR lub do MDR, korzystając z interaktywnego systemu odpowiedzi sieciowej.
Ukrycie kodu alokacji	Niskie ryzyko	Pacjenci zostali losowo przydzieleni w stosunku 2:1 do 2 ramion terapeutycznych (ALIS + MDR vs. MDR) przy użyciu interaktywnego systemu odpowiedzi internetowych (ang. <i>interactive web response system, IWRS</i>).

Domena	Ocena	Komentarz
Zaślepienie badaczy i pacjentów	Wysokie ryzyko	Brak zaślepienia badaczy i pacjentów (<i>open label</i>).
Zaślepienie oceny wyników	Niskie ryzyko	Wyniki zostały zaślepienie dla ośrodka badawczego oraz sponsora do wizyty w 8. miesiącu badania.
Kompletność danych	Niskie ryzyko	<p>Ostateczne wyniki zostały opublikowane na ClinicalTrials.gov.</p> <p>Dane z EPAR:</p> <ul style="list-style-type: none"> 246 pacjentów (73,2%) ukończyło leczenie, wskaźnik przerwania terapii był znacznie wyższy w grupie LAI z powodu AE lub decyzji pacjenta. Odchylenia od protokołu odnotowano łącznie u 287 pacjentów (85,4%), w tym 195 (87,1%) w ramieniu LAI + MDR i 92 (82,1%) w ramieniu samego MDR. Poważne odchylenia od protokołu (32,6% i 29,5%) dotyczyły nieprawidłowej wersji podpisanej świadomej zgody (16,4%). W grupie LAI + MDR u 122 z 224 pacjentów (54,5%), natomiast w ramieniu MDR u 63 z 112 uczestników (56,3%) zgłoszono odchylenia związane z nieprzestrzeganiem harmonogramu wizyt. W grupie badanej 35% pacjentów przerwało udział w badaniu (11% w grupie kontrolnej). Do oceny efektywności zastosowano analizę w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention to treat</i>, ITT). Zgodnie z założeniami protokołu badania, do analizy bezpieczeństwa nie włączono pacjenta przydzielonego do grupy badanej, który nie otrzymał leczenia.
Selektywne raportowanie wyników	Niskie ryzyko	Dostępny jest protokół badania i plan analizy statystycznej oraz zostały opisane wyniki w zakresie zdefiniowanych w tych dokumentach punktów końcowych.
Inne czynniki	Wysokie ryzyko	Z danych EPAR wynika, że spośród 44 posiewów hodowli (udostępnionych przez sponsora), dwa były dodatnie w 12. miesiącu, a dla 6 nie opisano wyniku. Ponadto pod koniec leczenia u jednego pacjenta z grupy LAI zaobserwowano stałe posiewy dodatnie, jeden pacjent z ramienia MDR nie miał wyniku. U 9 pacjentów z grupy LAI i 2 pacjentów z ramienia MDR w pierwszym dniu badania zanotowano ujemnymi posiew.

AE – zdarzenia niepożądane (ang. *adverse event*); LAI – liposomalna amikacyna do inhalacji (ang. *liposomal amikacin for inhalation*); MDR – schemat wielolekowy (ang. *multi-drug regimen*).

Źródło: Opracowanie własne na podstawie European Medicine Agency, *Assessment report Arikayce liposomal* https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/arikayce-liposomal-epar-public-assessment-report_en.pdf oraz <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02344004> [dostęp: 02.02.2021].

Tabela 10. Ocena ryzyka błędu systematycznego według The Cochrane Collaboration (TR02-112)

Domena	Ocena	Komentarz
Randomizacja	Niskie ryzyko	Przed przystąpieniem do badania uczestnicy zostali poddani stratyfikacji w oparciu o obecność lub brak mukowiscydozy (CF) i dominujący szczep w zakażeniu NTM (<i>Mycobacterium avium complex vs. z M. abscessus</i>) i randomizowano blokowo do grupy otrzymującej LAI lub placebo w stosunku 1:1 w fazie podwójnie ślepej próby.
Ukrycie kodu alokacji	Nieznane ryzyko	Brak informacji na temat ukrycia kodu alokacji.
Zaślepienie badaczy i pacjentów	Niskie ryzyko	W badaniu zastosowano metodę podwójnie ślepej próby w porównaniu z placebo (puste liposomy) w ciągu pierwszych 84 dni (12 tygodni), po których pacjenci (w tym pacjenci z mukowiscydozą i NTM nie ograniczeni do MAC) mogli zdecydować się na otrzymanie LAI metodą otwartej próby przez okres do 84 dni.
Zaślepienie oceny wyników	Niskie ryzyko	Zgodnie z informacjami z ClinicalTrials.gov ocena wyników była zaślepiena.
Kompletność danych	Niskie ryzyko	<p>Ostateczne wyniki zostały opublikowane na ClinicalTrials.gov.</p> <p>Dane z EPAR:</p> <ul style="list-style-type: none"> Spośród 90 zrandomizowanych pacjentów: 44 otrzymało terapię LAI, a 45 otrzymało placebo. Jeden pacjent został poddany randomizacji lecz nie otrzymał dawki leku. Zgon wystąpił u 1 (2,3%) pacjenta otrzymującego produkt leczniczy Arikayce liposomal.

Domena	Ocena	Komentarz
Selektywne raportowanie wyników	Nieznane ryzyko	Protokół badania oraz plan analizy statystycznej nie zostały opublikowane na ClinicalTrials.gov.
Inne czynniki	Nieznane ryzyko	Nie zidentyfikowano innych czynników wpływających na błąd systematyczny.

LAI – liposomalna amikacyna do inhalacji (ang. *liposomal amikacin for inhalation*).

Źródło: Opracowanie własne na podstawie European Medicine Agency, *Assessment report Arikayce liposomal* https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/arikayce-liposomal-epar-public-assessment-report_en.pdf oraz <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01315236> [dostęp: 02.02.2021].

Tabela 11. Ocena jakości badania INS-312 na podstawie skali NICE dla badań jednoramiennych

Pytanie	INS-312
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?	Tak
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?	Tak
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?	Tak
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?	Tak
5. Czy dane były gromadzone w sposób prospektywny?	Tak
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?	Nie
7. Czy opisano jasno wyniki badania?	Tak
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?	Nie
Podsumowanie wyników (za każdą odpowiedź twierdzącą przyznaje się 1 punkt, maksymalna liczba punktów wynosi 8)	6/8

Źródło: Opracowanie własne na podstawie European Medicine Agency, *Assessment report Arikayce liposomal* https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/arikayce-liposomal-epar-public-assessment-report_en.pdf oraz <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02628600> [dostęp: 02.02.2021].

5.1.4. Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania

Tabela 12. Ograniczenia badań rejestracyjnych wynikające z metodyki zidentyfikowane przez Agencję

INS-212	TR02-112
<ul style="list-style-type: none"> • pierwszorzędowy punkt końcowy – konwersja posiewu płwociny nie jest istotnym klinicznie punktem końcowym; ze względu na fakt, że przyczyną pierwotną choroby są zmiany m.in. anatomiczne, punkt ten nie spełnia całkowicie warunków dla istotnych klinicznie punktów końcowych – gdzie wymagane byłoby pełne wyleczenie choroby i powrót ryzyka wystąpienia choroby do ryzyka populacji ogólnej. W przypadku mykobakteriozy, trwałe uszkodzenia są powodem częstych nawrotów choroby, a leczenie nie eliminuje tej pierwotnej przyczyny. Leczenie infekcji może sprzyjać zahamowaniu progresji zmian anatomicznych, ale wpływ ten jest pośredni i z tego powodu miernik ten powinien być traktowany jako zastępczy punkt końcowy (ocena tej zależności wymagałaby walidacji); • badanie prowadzone metodą otwartej próby; • kryterium wyłączenia stanowili pacjenci z zespołem nabytego i pierwotnego niedoboru odporności lub pacjenci HIV-dodatni oraz chorzy ze zdiagnozowaną mukowiscydozą – badanie wykluczało udział części osób będących w grupie ryzyka zakażeń NTM; • nie jest możliwe dokładne oszacowanie jak przebiegało leczenie pacjentów schematem wielolekowym opartym na wytycznych ATS/ IDSA z 2007 r.; • konwersja posiewu płwociny jest niejednoznacznym punktem końcowym ze względu na rozpowszechnione występowanie MAC – do zakażenia u osób z obniżoną odpornością lub schorzeniami dróg oddechowych może dojść ponownie. 	<ul style="list-style-type: none"> • pierwszorzędowy punkt końcowy – zmiana w ilościach kultur mykobakterii w płwocinie, nie jest istotnym klinicznie punktem końcowym; • krótki okres trwania badania; • badanie II fazy; • komparatorem było placebo.

Źródło: Opracowanie własne.

Zgodnie z ograniczenia zidentyfikowanymi w EPAR nie ma dobrego uzasadnienia dla dobowej dawki leku, zaleca się wykonanie badania nad ustaleniem optymalnej dawki, które prawdopodobnie musiałyby opierać się na odsetku SCC w trakcie leczenia.

Z danych EPAR wynika, że spośród 44 posiewów hodowli od pacjentów (udostępnione przez sponsora – 41 LAI + MDR i 3 MDR), którzy po wizyty w 8. miesiącu kontynuowali leczenie i uzyskali stały wynik ujemny posiewu płwociny w 12. miesiącu, dwa były dodatnie w 12. miesiącu, a dla 6 nie opisano wyniku. Ponadto pod koniec leczenia u jednego pacjenta z grupy LAI zaobserwowano stałe posiewy dodatnie, jeden pacjent z ramienia MDR nie miał wyniku. U 9 pacjentów z grupy LAI i 2 z ramienia MDR w pierwszym dniu badania zanotowano ujemny posiew. Spośród tych uczestników, 6/9 z ramienia interwencji (LAI + MDR) i jeden z 2 chorych z grupy komparatora (MDR) nie miało dodatnich posiewów stałych lub bulionowych po rozpoczęciu badania.

Nie można wykluczyć, że leczenie za pomocą LAI + MDR lub samego MDR nie miało wpływu na opisanych powyżej 7 uczestników, pozostawiając 35 osób w grupie LAI + MDR i 1 pacjenta z ramienia MDR, których wyniki można ocenić.

PODSUMOWANIE:

Wymienione ograniczenia mogą świadczyć o niskiej jakości badań, co w znacznym stopniu może wpływać na niepewności oszacowań niniejszego opracowania.

5.1.5. Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania

Ograniczenia danych do modelowania zidentyfikowane przez Agencję:

- punkty końcowe badania rejestracyjnego opierały się na liczbie pacjentów, którzy osiągnęli konwersję posiewu płwociny, jest to zastępczy punkt końcowy;
- wyleczenie jest niejednoznacznym punktem końcowym ponieważ ze względu na rozpowszechnienie w przyrodzie MAC może dojść do kolejnego zakażenia;
- brak danych oceniających przeżycie pacjentów po zastosowaniu leku Arikayce liposomal.

PODSUMOWANIE:

Wymienione ograniczenia uniemożliwiają zastosowanie stworzonego przez Agencję modelu farmakoekonomicznego.

5.2. Podsumowanie jakości materiału dowodowego

Zidentyfikowano trzy badania kliniczne oceniające bezpieczeństwo i skuteczność produktu leczniczego Arikayce liposomal.

Badanie INS-212 było wieloośrodkowym, randomizowanym badaniem trzeciej fazy prowadzonym metodą otwartej próby. Uczestnicy zostali losowo przypisani do dwóch grup. Pierwszą stanowili pacjenci leczeni wziewną amikacyną i schematem wielolekowym. Drugie ramię badania obejmowało uczestników poddanych terapii tylko schematem wielolekowym. Pacjenci, u których trzy kolejne (pobierane co miesiąc) wyniki posiewu płwociny były ujemne pod względem MAC mogli kontynuować leczenie do 12 miesięcy (licząc od pierwszego z trzech ujemnych wyników kultur bakterii definiowanych jako konwersja posiewu płwociny – SCC).

Osoby, u których wykazano brak konwersji posiewu płwociny w 1 lub 2 próbkach w przeciągu 6 miesięcy również kontynuowały leczenie. Wyniki posiewu płwociny były zaślepienie dla ośrodka badawczego i sponsora do wizyty w 8. miesiącu badania. Uczestnicy, którzy pozostali w badaniu, kontynuowali schemat leczenia z randomizacją, dopóki nie ukończyli łącznie 12 miesięcy terapii (EOT). Powrócili oni po wizycie EOT na wizyty kontrolne po 28 dniach, 3., 6. i 12. miesiącach. Wizyta kontrolna po 12 miesiącach od zakończenia leczenia była wizytą końcową badania (EOS). W fazie poza leczeniem nie stosowano żadnej terapii NTM.

Jakość badania oceniono na podstawie skali Cochrane. Zidentyfikowano 5 domen, którym przypisano niskie ryzyko błędu systematycznego. W przypadku domen: „Zaślepienie badaczy i pacjentów” oraz „Inne czynniki” zidentyfikowano wysokie ryzyko błędu. Głównym ograniczeniem był brak zaślepienia badania (badanie *open label*). Szczegółową ocenę badania przedstawia Tabela 9.

Badanie INS-312 było badaniem III fazy prowadzonym metodą otwartej próby, będącym kontynuacją badania INS-212. Miało na celu ocenę bezpieczeństwa i tolerancji dawkowania 590 mg liposomalnej amikacyny do inhalacji (ALIS). Badana substancja lecznicza była podawana raz dziennie łącznie ze schematem wielolekowym.

Do badania byli zakwalifikowani uczestnicy, którzy byli oporni na terapię i nie osiągnęli konwersji posiewu płwociny (SCC) w badaniu INS-212.

Jakość badania INS-312 została oceniona za pomocą skali NICE dla badań jednoramiennych na dobrą (ocena 6/8). Szczegółową ocenę badania przedstawia Tabela 11.

Badanie TR02-112 było randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniem II fazy. Pacjenci zostali przypisani do dwóch grup w oparciu o obecność mukowiscydozy oraz dominującego w pobranym materiale szczepu NTM (*Mycobacterium avium complex* vs. *M. abscessus*). Przeprowadzono randomizację w stosunku 1:1. Pierwsza grupa uczestników otrzymywała wziewną amikacynę, natomiast druga placebo. W obu ramionach badania pacjenci otrzymywali schemat wielolekowy oparty na wytycznych z ATS/ IDSA z 2007 roku.

Jakość badania oceniono za pomocą skali Cochrane, nieznane ryzyko błędu dotyczyło domen: „Ukrycie kodu alokacji”, „Selektywne raportowanie wyników” i „Inne czynniki”. Reszta domen (4 domeny) charakteryzowała się niskim ryzykiem błędu. Szczegółową ocenę badania przedstawia Tabela 10.

Ograniczenia badania INS-212 zidentyfikowane przez Agencję:

- pierwszorzędowy punkt końcowy – konwersja posiewu płwociny nie jest istotnym klinicznie punktem końcowym;
- badanie prowadzone metodą otwartej próby;
- kryterium wyłączenia stanowili pacjenci z zespołem nabytego i pierwotnego niedoboru odporności lub pacjenci HIV-dodatni oraz chorzy ze zdiagnozowaną mukowiscydozę – badanie wykluczało udział części osób będących w grupie ryzyka zakażeń NTM;
- nie jest możliwe dokładne oszacowanie jak przebiegało leczenie pacjentów schematem wielolekowym opartym na wytycznych ATS/ IDSA z 2007 r.;
- konwersja posiewu płwociny jest niejednoznacznym punktem końcowym ze względu na rozpowszechnione występowanie MAC – do zakażenia u osób z obniżoną odpornością lub schorzeniami dróg oddechowych może dojść ponownie.

Ograniczenia badania TR02-112 zidentyfikowane przez Agencję:

- pierwszorzędowy punkt końcowy – zmiana w półilościowych wynikach kultur mykobakterii w płwocinie, nie jest istotnym klinicznie punktem końcowym;
- krótki okres trwania badania;
- badanie II fazy;
- komparatorem było placebo.

Wymienione ograniczenia mogą świadczyć o niskiej jakości badania, co w znacznym stopniu może wpływać na niepewności oszacowań niniejszego opracowania.

6. Ocena siły interwencji

6.1. Ocena skuteczności klinicznej

Analiza przeżycia

Punkty końcowe odnoszące się do przeżycia pacjentów z NTM po terapii amikacyną wziewną włączoną do leczenia MDR nie stanowiły pierwszorzędowych punktów w badaniach rejestracyjnych.

Skuteczność leku oceniano za pomocą zastępczych punktów końcowych w związku z czym badania nie dostarczają dowodów na to, że leczenie produktem Arikayce liposomal przedłuża życie chorych.

Głównym celem badania INS-212 było porównanie odsetka pacjentów z konwersją posiewu płwociny (ang. *sputum culture conversion*, SCC) w 6. miesiącu leczenia oraz z trwałą SCC po 3 miesiącach od zakończenia leczenia w grupie przyjmującej terapię złożoną ALIS + MDR z pacjentami otrzymującymi samo leczenie MDR.

Natomiast głównym celem badania TR02-112 było porównanie zmian w ilościowych wynikach kultur mykobakterii w płwocinie pacjentów od początku do 84 dnia badania w grupie przyjmującej ALIS z grupą przyjmującą placebo.

Analiza jakości życia

SGRQ (ang. *St. George's Respiratory Questionnaire*) to kwestionariusz analizujący wpływ chorób układu oddechowego na codzienną aktywność chorego. Przeznaczony jest do samodzielnego wypełnienia i został zatwierdzony u uczestników z chorobami dróg oddechowych, szczególnie u osób z rozstrzeniami oskrzeli. Kwestionariusz składa się z trzech części dotyczących: objawów, aktywności i wpływu na życie. Pierwsza poddaje analizie dolegliwości, takie jak: odkształcanie wydzieliny, częstość występowania napadów kaszlu, występowanie i czas trwania świszczącego oddechu oraz napadów duszności, itp. Druga część kwestionariusza dotyczy aktywności fizycznej, a w szczególności jej ograniczenia wynikające z obecności choroby. Ostatnia zaś część kwestionariusza analizuje wpływ choroby na codzienne funkcjonowanie pacjenta w społeczeństwie (aktywność społeczna i zawodowa, objawy uboczne, zapotrzebowanie na leki). Łączny wynik całkowity jest wyprowadzany jako suma wyników 3 wyżej wymienionych domen (0 = najlepszy możliwy wynik, a 100 = najgorszy możliwy wynik). Zmniejszenie się wyniku całkowitego kwestionariusza SGRQ o ≥ 4 punkty u pacjenta w stosunku do wartości wyjściowej jest ogólnie uznawane za istotną klinicznie poprawę jakości życia.

Pomiary jakości życia kwestionariuszem SGRQ wykonano przed podaniem badanego leku – w punkcie wyjściowym badania (dzień 1), w miesiącach 3. 6. 8. i 12. trwania badania, na pierwszej wizycie po zakończeniu leczenia (EOT, ang. *end of treatment*) oraz 3 miesiące po zakończeniu terapii.

Tabela 13. Wyniki analizy jakości życia dla badania INS-212

Punkt końcowy		ALIS + MDR, N=224 [M (SD)]*	MDR, N=112 [M (SD)]*
SGRQ w punkcie wyjściowym badania (dzień 1)	Liczba pacjentów	168	104
	Wynik	36,555 (21,3777)	38,409 (21,5753)
SGRQ w 6. miesiącu leczenia	Liczba pacjentów	169	106
	Wynik	38,715 (22,3559)	37,368 (23,6868)
Zmiana wyniku SGRQ od punktu wyjściowego badania do 6 miesiąca leczenia	Liczba pacjentów	168	104
	Wynik	2,009 (13,4128)	-1,312 (11,6216)

* M – średnia; SD – odchylenie standardowe

Źródło: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02344004?term=NCT02344004&draw=2&rank=1> [dostęp: 15.01.2021]

Wyniki badania jakości życia przedstawia Tabela 13. W żadnej z grup nie osiągnięto istotnej statystycznie zmiany. W 6. miesiącu badania wystąpiła różnica w zmianie wyników kwestionariusza SGRQ w stosunku do wartości wyjściowej na korzyść ramienia leczenia samym MDR lecz była ona mniejsza niż 4 punkty (-1,312 pkt). W ramieniu ALIS + MDR nastąpił wzrost o 2,009 punktów.

Analiza zastępczych punktów końcowych – INS-212

Pierwszorzędowym punktem końcowym badania było uzyskanie trwałej SCC zdefiniowane jako odsetek poddanych randomizacji pacjentów, którzy osiągnęli SCC w 6. miesiącu leczenia i u których nie uzyskano

dotatnich wyników posiewów na pożywkę stałej lub nie więcej niż dwa posiewy na pożywkę bulionowej po 3 miesiącach od zakończenia leczenia.

W grupie otrzymującej ALIS + MDR i grupie otrzymującej samo leczenie MDR odpowiednio 65/224 (29,0%) i 10/112 (8,9%) pacjentów osiągnęło SCC w 6. miesiącu stosowania terapii ($p < 0,0001$). 159/224 pacjentów z grupy ALIS + MDR i 102/112 pacjentów z grupy MDR nie osiągnęło konwersji posiewu płwociny, więc zaprzestano ich obserwacji w 8. miesiącu badania (jeśli nie przegrali leczenia wcześniej).

Trwałe SCC po 3 miesiącach od zakończenia leczenia zostało osiągnięte jedynie w grupie przyjmującej terapię ALIS + MDR i wynosiło 16,1% (36/224), wobec 0% (0/112), wartość $p < 0,0001$). Biorąc pod uwagę grupę 75 pacjentów kontynuujących leczenie po osiągnięciu konwersji posiewu płwociny w 6. miesiącu leczenia (65 ALIS + MDR i 10 MDR), trwałe SCC po 3 miesiącach od zakończenia leczenia osiągnęło 55,4% (36/65) pacjentów w grupie ALIS + MDR i 0% (0/10) osób w grupie MDR ($p = 0,0017$).

Tabela 14. Wyniki analizy punktów końcowych dla badania INS-212

Punkt końcowy	ALIS + MDR, N=224 [n (%)]	MDR, N=112 [n (%)]
Pierwszorzędowe		
Liczba pacjentów z potwierdzonym SCC w 6. miesiącu leczenia	65 (29)	10 (8,9)
	$p < 0,0001$	
Liczba pacjentów z trwałym SCC po 3 miesiącach od zakończenia leczenia	36 (16,1)	0 (0%)
	$p < 0,0001$	
Ważniejsze drugorzędowe		
Liczba pacjentów z potwierdzonym utrzymującym się SCC w 12. miesiącu leczenia	41 (18,3%)	3 (2,7%)
	$p < 0,0001$	
Liczba pacjentów z trwałym SCC po 12 miesiącach od zakończenia leczenia	30 (13,4)	0 (0%)
	$p < 0,0001$	

Źródło: Raport EMA Ar kayce liposomal, str. 70-71.

U 63,1% pacjentów z ramienia ALIS + MDR (41/65) oraz 30% pacjentów z ramienia z samym MDR (3/30), którzy osiągnęli SCC w ciągu pierwszych 6 miesięcy leczenia, uznano osiągnięcie utrzymującego się SCC podczas wizyty w 12. miesiącu trwania terapii.

Podczas wizyty kontrolnej w 12. miesiącu od zakończenia leczenia, 30/224 pacjentów (13,4%) w ramieniu ALIS + MDR i 0/112 pacjentów w ramieniu samego MDR osiągnęło trwałą konwersję posiewu płwociny ($p < 0,0001$).

W analizie post-hoc, która wyeliminowała pacjentów z ujemnymi posiewami (pożywka stała lub bulionowa) w punkcie początkowym badania i która uznawała dowolny dodatni posiew (pożywka stała lub bulionowa) po leczeniu jako dodatni, 30/224 (13,4%) w grupie otrzymującej ARIKAYCE liposomal + MDR oraz 0/112 (0%) w grupie otrzymującej MDF uzyskało trwałe SCC po 3 miesiącach nieotrzymywania leczenia. Odpowiednie wskaźniki po 12 miesiącach nieotrzymywania leczenia wynosiły 25/224 (11%) w porównaniu z 0/112 (0%).

Według badaczy, mediana czasu do osiągnięcia SCC była niemożliwa do oszacowania, a wynik HR wynoszący 3,92 (95% CI: 2,078-8,570) wskazywał na większe prawdopodobieństwo osiągnięcia SCC do 6 miesiąca leczenia w grupie ALIS + MDR.

Nie osiągnięto istotnej statystycznie różnicy między grupami pod względem zmiany pokonywanego dystansu w czasie 6-minutowego marszu (6MWT) od wartości wyjściowej do wartości osiągniętej w 6 miesiącu badania. Dla populacji ITT istniała liczbowa różnica na korzyść osób z konwersją kultur w płwocinie w porównaniu z osobami bez konwersji posiewu płwociny (22,69 metrów, SE=9,404 m; 95% CI: 4,17–41,21; $p = 0,0165$).

Badanie 6MWT nie wykazało także istotnych statystycznie różnic między grupami w zmianie od wartości wyjściowej do wartości osiągniętej 8 miesiącu badania oraz 3 miesiące po zakończeniu leczenia.

Analiza zastępczych punktów końcowych – TR02-112

Wstępnie zdefiniowana analiza pierwotna wykazała, iż badanie zakończyło się niepowodzeniem.

U pacjentów z *M. abscessus* i/lub z mukowiscydozą nie odnotowano różnic w ilościowych wynikach kultur mykobakterii w płwocinie w 84. dniu badania pomiędzy terapią ALIS i podaniem placebo. Natomiast zmiana obciążenia w 84. dniu badania u pacjentów bez mukowiscydozy lub z MAC dała wartości p równe odpowiednio 0,036 oraz 0,045.

6.2. Ocena bezpieczeństwa stosowania

Wyniki dotyczące profilu bezpieczeństwa leku Arikayce liposomal zestawiono w dwóch grupach z podziałem na populację NTM (N=404 ALIS; N=157 placebo) i bezpieczeństwa (N=818 ALIS; N=212 placebo). Pierwsza grupa (populacja NTM) stanowiła zbiór danych z badania TR02-112, gdzie interwencja była porównywana z placebo. Natomiast populacja bezpieczeństwa obejmowała wyniki pochodzące ze wszystkich (trzech) badań klinicznych: TR02-112, INS-212 i INS-312 (kontynuacja badania INS-212 metodą otwartej próby). W tym przypadku komparatorem dla interwencji był schemat wielolekowy zgodny z wytycznymi ATS/ IDSA z 2007 r. (INS-212) lub placebo (TR02-112).

Zdarzenia niepożądane uważane za związane z leczeniem oraz AE prowadzące do przerwania leczenia były odnotowywane częściej w grupie interwencji. Również większy odsetek pacjentów w grupie ALIS doświadczył SAE i/ lub AE o najwyższym maksymalnym stopniu CTCAE ≥ 3 .

Do zdarzeń niepożądanych, które były częściej obserwowane w grupie ALIS, należały: kaszel, dysfonia, duszność, krwiotłucie, ból jamy ustnej i gardła, szum w uszach, biegunka, nudności, zmęczenie i infekcyjne zaostrzenie rozstrzenia oskrzeli. Dane te są przedstawione w Tabeli 15.

Tabela 15. Zdarzenie niepożądane związane z leczeniem według klasyfikacji MedDRA ($\geq 5\%$ pacjentów w dowolnej grupie)

Zdarzenie niepożądane	Populacja NTM		Populacja bezpieczeństwa	
	ALIS N=404 [n (%)]	Placebo N=157 [n (%)]	ALIS N=818 [n (%)]	Placebo N=212 [n (%)]
Szum w uszach	28 (6,9)	3 (1,9)	31 (3,8)	5 (2,4)
Biegunka	45 (11,1)	7 (4,5)	70 (8,6)	8 (3,8)
Nudności	49 (12,1)	9 (5,7)	65 (7,9)	10 (4,7)
Zmęczenie	59 (14,6)	12 (7,6)	71 (8,7)	14 (6,6)
Infekcyjne zaostrzenie rozstrzeni oskrzeli	72 (17,8)	17 (10,8)	72 (8,8)	17 (8,0)
Infekcyjne zaostrzenie mukowiscydozy	12 (3,0)	1 (0,6)	207 (25,3)	1 (0,5)
Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła	32 (7,9)	8 (5,1)	121 (14,8)	11 (5,2)
Katar	8 (2,0)	–	41 (5,0)	–
Kaszel	146 (36,1)	23 (14,6)	217 (26,5)	29 (13,7)
Dysfonia	181 (44,8)	5 (3,2)	233 (28,5)	5 (2,4)
Duszność	79 (19,6)	11 (7,0)	103 (12,6)	16 (7,5)
Krwiotłucie	76 (18,8)	21 (13,4)	141 (17,2)	24 (11,3)
Ból jamy ustnej i gardła	47 (11,6)	3 (1,9)	77 (9,4)	3 (1,4)

Źródło: Opracowanie własne na podstawie: European Medicine Agency, *Assessment report Arikayce liposomal* https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/arikayce-liposomal-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 13.01.2021].

W badaniu INS-212 większość zdarzeń niepożądanych miała stopień 1 i 2.

U pacjentów stosujących ALIS zaobserwowano zdarzenia niepożądane związane z przyjmowaniem badanej substancji leczniczej u 83% uczestników (185/224). Należały do nich choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (klasyfikacja MedDRA) (163; [73,1%]), w tym dysfonia (99 [44,4%]), kaszel (74 [33,2%]), duszność (38 [17,0%]), krwiotłucie (25 [11,2%]), ból jamy ustnej i gardła (19 [8,5%]).

W TR02-112 72,7% pacjentów przyjmujących oceniany lek zgłosiło zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, w grupie placebo odsetek ten wynosił 37,8%.

W populacji NTM SAE były częściej zgłaszane w grupie osób przyjmujących ALIS – 27% (109) niż w placebo – 17,2% (27). Ten wzorzec zaobserwowano również w populacji bezpieczeństwa.

W populacji NTM współczynnik zgonów skorygowany o ekspozycję (ang. *exposure-adjusted death rate*) był niższy w grupie ALIS (3,96 zgonów na 100 pacjentolat) niż w placebo (9,25 zgonów na 100 pacjentolat). Wskaźniki te w populacji bezpieczeństwa wynosiły 1,81 (grupa ALIS) w porównaniu z 8,44 (grupa placebo) zgonów na 100 pacjentolat. Żadne ze zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem ze skutkiem śmiertelnym nie zostało uznane za związane z badanym lekiem.

Wśród uczestników z NTM, ciężkie zdarzenia niepożądane dotyczące chorób układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (klasyfikacja MedDRA) odnotowano u 47 (11,6%) uczestników przyjmujących interwencję

w porównaniu z 14 (8,9%) pacjentami z grupy kontrolnej. SAE w grupie chorób sklasyfikowanych według MedDRA jako infekcje i infestacje, zaobserwowano u 51 (12,6%) pacjentów stosujących ALIS w porównaniu z 9 (5,7%) z grupy kontrolnej¹¹.

Częstość występowania działań niepożądanych przedstawia Tabela 16.

¹¹ European Medicine Agency, *Assessment report Arikayce liposomal* https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/arikayce-liposomal-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 11.01.2021].

Tabela 16. Działania niepożądane dla leku Arikayce liposomal

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Infekcyjne zaostrzenie rozstrzeni oskrzeli	Często
	Zapalenie krtani	Często
	Kandydoza jamy ustnej	Często
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje anafilaktyczne	Częstość nieznana
	Reakcje nadwrażliwości	Częstość nieznana
Zaburzenia psychiczne	Lęk	Niezbyt często
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Często
	Zawroty głowy	Często
	Zaburzenia smaku	Często
	Bezgłos	Często
	Zaburzenia równowagi	Często
Zaburzenia ucha i błędnika	Szumy uszne	Często
	Głuchota	Często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Dysfonia	Bardzo często
	Duszność	Bardzo często
	Kaszel	Bardzo często
	Krwioplucie	Bardzo często
	Ból jamy ustnej i gardła	Często
	Alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych	Często
	Przewlekła obturacyjna choroba płuc	Często
	Świszczący oddech	Często
	Kaszel z odkrztuszaniem	Często
	Zwiększone wytwarzanie plwociny	Często
	Skurcz oskrzeli	Często
	Zapalenie płuc	Często
	Zapalenie strun głosowych	Często
	Podrażnienie gardła	Często
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	Często
	Nudności	Często
	Wymioty	Często
	Suchość w jamie ustnej	Często
	Zmniejszenie apetytu	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka	Często
	Świąd	Często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból mięśni	Często
	Ból stawów	Często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Zaburzenia czynności nerek	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Uczucie zmęczenia	Często
	Gorączka	Często
	Dyskomfort w klatce piersiowej	Często
Badania diagnostyczne	Zmniejszenie masy ciała	Często

Źródło: ChPL Arikayce liposomal.

6.3. Podsumowanie siły interwencji

Skuteczność:

- a. Wpływ na przeżycie – brak dowodów na poprawę przeżycia

Punkty końcowe odnoszące się do przeżycia pacjentów z NTM po terapii amikacyną wziewną nie stanowiły pierwszorzędných punktów końcowych w badaniach rejestracyjnych INS-212 oraz TR02-112. Skuteczność leku oceniano za pomocą zastępczych punktów końcowych.

b. Wpływ na jakość życia – brak dowodów na poprawę jakości życia

Jakość życia oceniono za pomocą kwestionariusza SGRQ (ang. *St. George's Respiratory Questionnaire*). Jest to kwestionariusz analizujący wpływ chorób układu oddechowego na codzienną aktywność chorego. Zmniejszenie się wyniku całkowitego kwestionariusza SGRQ o ≥ 4 punkty u pacjenta w stosunku do wartości wyjściowej jest ogólnie uznawane za istotną klinicznie poprawę jakości życia. W żadnej z badanych grup nie osiągnięto istotnej statystycznie zmiany.

c. Wyleczenie

Wyniki badania INS-212 wykazały, że terapia lekiem Arikayce liposomal może skutkować osiągnięciem trwałego SCC po leczeniu u około 1/8 pacjentów. Wyleczenie dotyczyć może eliminacji patogenu, a nie powodu będącego przyczyną kolonizacji patogenem powszechnie występującym w przyrodzie, z tego powodu ryzyko rekolonizacji jest duże i nie można mówić o wyleczeniu choroby.

Różnice w wynikach terapii są jednak niewielkie i nie ma pewności, że grupa kontrolna była leczona w sposób optymalny.

d. Zastępcze punkty końcowe

Głównym celem badania INS-212 było porównanie odsetka pacjentów z konwersją posiewu płwociny (ang. *sputum culture conversion*, SCC) w 6. miesiącu leczenia oraz z trwałą SCC po 3 miesiącach od zakończenia leczenia w grupie przyjmującej terapię złożoną ALIS + MDR z pacjentami otrzymującymi samo leczenie MDR.

Fakt, że w 6. miesiącu leczenia istotnie więcej pacjentów osiągnęło SCC w grupie przyjmującej ALIS (65/224 vs. 10/112), nie przekłada się na osiągnięcie przez pacjentów istotnych korzyści klinicznych, które mogłyby być związane z tym zdarzeniem.

Natomiast głównym celem badania TR02-112 było porównanie zmian w ilościowych wynikach kultur mykobakterii w płwocinie pacjentów od początku do 84 dnia badania w grupie przyjmującej ALIS z grupą przyjmującą placebo. Wstępnie zdefiniowana analiza pierwotna wykazała, iż badanie zakończyło się niepowodzeniem.

Bezpieczeństwo:

Ocena bezpieczeństwa była przeprowadzona na podstawie badania TR02-112, INS-212 i INS-312. Wśród osób stosujących interwencję 83% pacjentów zgłaszało działania niepożądane związane ze stosowanym preparatem. Ciężkie zdarzenie niepożądane wystąpiły u 27% badanych, natomiast w grupie placebo odsetek ten wynosił 17%.

Większość działań niepożądanych związana była z miejscowym działaniem leku o typie podrażnień i predyspozycji do nadkażeń. Częstsze występowanie szumów usznych może wskazywać na ototoksyczne działanie ogólnoustrojowe typowe dla antybiotyków tej grupy.

7. Ocena farmakoeconomiczna

7.1. Dane wejściowe do modelu i założenia

W związku z wyłonieniem istotnych ograniczeń danych do modelowania wynikających z badań rejestracyjnych, analitycy Agencji odstępują od wykonania modelu farmakoeconomicznego dla ocenianego produktu leczniczego.

7.1.1. Analiza kliniczna

Nie dotyczy.

7.1.2. Analiza ekonomiczna

Nie dotyczy.

7.2. Oszacowanie kosztów terapii i komparatora

Na podstawie danych z [redacted], obliczono średnią cenę za 1 mg dla ocenianej technologii lekowej. Cennik leków przedstawiono w Załączniku 11.1.

Poniżej zaprezentowano oszacowanie kosztów terapii lekiem Arikayce liposomal zgodnie z dawkowaniem opisanym w ChPL.

W oszacowaniach nie uwzględniono kosztów stosowania terapii MDR ponieważ zastosowano ją zarówno w ramieniu aktywnego leczenia jak i komparatora, w związku z czym nie wpływa ona na koszt leczenia produktem Arikayce liposomal.

Tabela 17. Oszacowanie rocznego kosztu terapii

Substancja czynna	Dawka na podanie [mg]	Powtórzenie dawki na dobę	Cykl [dni]	Liczba podań w cyklu	Liczba cykli w roku	Cena za mg [PLN]	Koszt na rok [PLN]
1	2	3	4	5	6	7	8=2x5x6x7
Oceniana technologia: Ar kayce liposomal							
Amikacyna	590	1	365	365	1	[redacted]	[redacted]

Źródło: Opracowanie własne.

Oszacowany roczny koszt terapii amikacyną [redacted]

Tabela 18. Oszacowanie kosztu interwencji – cykl terapii 18 miesięcy

Substancja czynna	Dawka na podanie [mg]	Powtórzenie dawki na dobę	Cykl [dni]	Liczba podań w cyklu	Liczba cykli w roku	Cena za mg [PLN]	Koszt interwencji [PLN]
1	2	3	4	5	6	7	8=2x5x6x7
Oceniana technologia: Ar kayce liposomal							
Amikacyna	590	1	548	548	1	[redacted]	[redacted]

Źródło: Opracowanie własne.

Oszacowany koszt dla osiemnastomiesięcznej interwencji amikacyną [redacted]

Dla porównania, w Niderlandach roczne koszty leczenia wziewną amikacyną na pacjenta określono na: 86 523 EUR (392 875 PLN, zgodnie ze średnim kursem NBP na dzień 14.01.2021 r., wynoszącym 1,00 EUR=4,5407 PLN) przy założeniu, że średni czas leczenia wynosi 7,7 miesiąca oraz 107 873 EUR (489 819 PLN, zgodnie

ze średnim kursem NBP na dzień 14.01.2021 r., wynoszącym 1,00 EUR=4,5407 PLN) przy okresie leczenia 9,6 miesiąca.

Brak dowodów na trwałe utrzymywanie się efektu zdrowotnego, występowanie istotnych działań niepożądanych, powolny przebieg choroby oraz [redacted] mogą negatywnie wpływać na wykazanie efektywności kosztowej dla produktu Arikayce liposomal.

7.3. Wyniki modelu farmakoekonomicznego

Brak modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego leku.

7.3.1. Analiza kliniczna

Nie dotyczy.

7.3.2. Analiza ekonomiczna

Nie dotyczy.

7.4. Przegląd opublikowanych analiz HTA

W celu zidentyfikowania opublikowanych analiz HTA dotyczących ocenianej technologii lekowej dokonano przeszukania wolnotekstowego w wyszukiwarce internetowej Google oraz systematycznego przeszukania bazy danych medycznych Medline via PubMed oraz stron internetowych następujących agencji HTA i organizacji:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Ontario – <http://www.health.gov.on.ca/en/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Niderlandy – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>
- National Library of Medicine- baza PubMed - <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>

Wyszukiwanie opracowań HTA przeprowadzono w dniach 23.12.2020 r. oraz 20.01.2021 r. przy zastosowaniu następujących słów kluczowych: arikayce, liposomal, amikacin. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono żadnych opracowań.

7.5. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 05.01.2021 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: arikayce, liposomal, amikacin. Wyszukiwaniem objęto strony internetowe następujących agencji i organizacji:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Ontario – <http://www.health.gov.on.ca/en/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Niderlandy – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>

- Szwecja – <https://www.tlv.se/>

W wyniku wyszukiwania odnaleziono informacje o rekomendacjach z Niderlandów, Francji oraz Niemiec. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 19. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
Zorginstituut Nederland 2020	Zakażenie płuc wywołane przez prątki niegruźlicze <i>Mycobacterium avium</i> Complex (MAC) u osób dorosłych z ograniczonymi możliwościami leczenia, u których nie występuje mukowiscydoza.	Włączono do refundacji w ramach listy 1B Regulaminu Ubezpieczenia Zdrowotnego. Leki wymienione w Załączniku 1B (leki unikalne) nie mają limitu refundacji. Narodowy Instytut Opieki Zdrowotnej w Niderlandach doszedł do ostatecznego wniosku, że lek Ar kayce liposomal dołączony do MDR (ang. <i>multi drug regime</i> , wielolekowy schemat leczenia przeciwbakteryjnego) wykazuje wartość dodaną w leczeniu zakażenia płuc wywołanego przez prątki niegruźlicze <i>Mycobacterium avium</i> Complex u osób dorosłych z ograniczonymi możliwościami leczenia, u których nie występuje mukowiscydoza. Włączenie leku do listy 1B wiąże się z dodatkowymi kosztami w wysokości od 5,7 do 6,9 mln EUR w trzecim roku refundacji, w zależności od czasu trwania leczenia. Określono roczne koszty leczenia amikacyną na pacjenta w wysokości 86 523 EUR przy założeniu, że średni czas leczenia wynosi 7,7 miesiąca oraz 107 873 EUR przy okresie leczenia 9,6 miesiąca.
HAS 2020	Zakażenie płuc wywołane przez prątki niegruźlicze <i>Mycobacterium avium</i> Complex (MAC) u osób dorosłych z ograniczonymi możliwościami leczenia, u których nie występuje mukowiscydoza.	Zważywszy, że deklarowany obrót produktem ARIKAYCE LIPOSOMAL wynosi mniej niż dwadzieścia milionów euro, produkt ARIKAYCE LIPOSOMAL prawdopodobnie nie będzie miał istotnego wpływu na wydatki na ubezpieczenie zdrowotne we Francji. W rezultacie nie będzie podlegać ocenie medyczno-ekonomicznej Komisji ds. Oceny Gospodarczej i Zdrowia Publicznego.
Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) 2020	Zakażenie płuc wywołane przez prątki niegruźlicze <i>Mycobacterium avium</i> Complex (MAC) u osób dorosłych z ograniczonymi możliwościami leczenia, u których nie występuje mukowiscydoza.	W trakcie realizacji. Przewidywane zakończenie prac – połowa maja 2021 roku.

Źródło: Opracowanie własne.

PODSUMOWANIE:

Przegląd rekomendacji refundacyjnych z innych krajów wskazuje, że:

- w Niderlandach (Zorginstituut Nederland) produkt leczniczy Arikayce liposomal został włączony do refundacji w ramach Ubezpieczenia Zdrowotnego bez limitu refundacji;
- HAS zdecydowało, że w związku z brakiem istotnego wpływu kosztów terapii produktem Arikayce liposomal na wydatki na ubezpieczenie zdrowotne we Francji, lek ten nie zostanie poddany ocenie medyczno-ekonomicznej;
- w Niemczech trwa weryfikacja.

7.6. Dyskusja analiz farmakoekonomicznych

Nie dotyczy.

8. Ocena niepewności wnioskowania

8.1. Niepewność metodyki materiału dowodowego

- Badania rejestracyjne opierały się na zastępczych punktach końcowych.
- Badanie było prowadzone metodą otwartej próby (INS-212).
- Kryterium wyłączenia stanowili pacjenci z zespołem nabytego i pierwotnego niedoboru odporności lub pacjenci HIV-dodatni oraz chorzy ze zdiagnozowaną mukowiscydozą – badanie wykluczało udział części osób będących w grupie ryzyka zakażeń NTM (INS-212).
- Nie jest możliwe dokładne oszacowanie jak przebiegało leczenie pacjentów schematem wielolekowym opartym na wytycznych ATS/ IDSA z 2007 r.
- Konwersja posiewu plwociny jest niejednoznacznym punktem końcowym ze względu na rozpowszechnione występowanie MAC – do zakażenia u osób z obniżoną odpornością lub schorzeniami dróg oddechowych może dojść ponownie.
- Badanie TR02-112 było badaniem II fazy, w którym komparatorem było placebo.

8.2. Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (*transferability*)

- Badanie nie było prowadzone w warunkach polskich.

8.3. Niepewność założeń modelu ekonomicznego

- Pomimo braku modelowania prawdopodobieństwo, [REDACTED]

8.4. Niepewności związane z modelowaniem

Nie dotyczy.

8.5. Niepewność dodatkowych danych

- Możliwe przeszacowane populacji objętej leczeniem.

9. Wnioski

9.1. Jakość materiału dowodowego

Zidentyfikowano trzy badania kliniczne oceniające bezpieczeństwo i skuteczność produktu leczniczego Arikayce liposomal – badanie INS-212, INS-312 (jednoramienne badanie, będące kontynuacją INS-212) oraz TR02-112. Zarówno INS-212 (badanie III fazy) jak i TR02-112 (badanie II fazy) było wieloośrodkowym, randomizowanym badaniem prowadzonym metodą otwartej próby. W pierwszym przypadku grupę komparatora stanowił schemat wielolekowy, w TR02-112 było nim placebo podawane razem ze schematem wielolekowym. Interwencja obejmowała podanie wziewnej amikacyny (ALIS) łącznie ze schematem wielolekowym.

Przeprowadzono ocenę jakości badań z wykorzystaniem skali Cochrane, w badaniu INS-212 zidentyfikowano 5 domen, którym przypisano niskie ryzyko błędu systematycznego. W przypadku domen: „Zaślepienie badaczy i pacjentów” oraz „Inne czynniki” zidentyfikowano wysokie ryzyko błędu. Głównym ograniczeniem był brak zaślepienia badania (badanie *open label*). W badaniu TR02-112 nieznanne ryzyko błędu dotyczyło domen: „Ukrycie kodu alokacji”, „Selektywne raportowanie wyników” i „Inne czynniki”. Reszta domen (4 domeny) charakteryzowała się niskim ryzykiem błędu. Szczegółową ocenę przedstawia Tabela 9 i Tabela 10.

Głównymi ograniczeniami badań było oparcie wyników na zastępczych punktach końcowych (konwersja posiewu płwociny – INS-212, zmiana w ilościowych wynikach kultur mykobakterii w płwocinie – TR02-112).

Konwersja posiewu płwociny jest niejednoznacznym punktem końcowym ze względu na rozpowszechnione występowanie MAC – do zakażenia u osób z obniżoną odpornością lub schorzeniami dróg oddechowych może dojść ponownie.

Badania były prowadzone metodą otwartej próby, dodatkowo w INS-212 kryterium wyłączenia stanowili pacjenci z zespołem nabytego i pierwotnego niedoboru odporności lub pacjenci HIV-dodatni oraz chorzy ze zdiagnozowaną mukowiscydozą – badanie wykluczało udział części osób będących w grupie ryzyka zakażeń NTM. Nie jest możliwe dokładne oszacowanie jak przebiegało leczenie pacjentów schematem wielolekowym opartym na wytycznych ATS/ IDSA z 2007 r.

Zgodnie z ograniczenia zidentyfikowanymi w EPAR nie ma dobrego uzasadnienia dla dobowej dawki leku, zaleca się wykonanie badania nad ustaleniem optymalnej dawki, które prawdopodobnie musiałyby opierać się na odsetku SCC w trakcie leczenia.

Z danych EPAR wynika, że spośród 44 posiewów hodowli od pacjentów (udostępnione przez sponsora – 41 LAI + MDR i 3 MDR), którzy po wizyty w 8. miesiącu kontynuowali leczenie i uzyskali stały wynik ujemny posiewu płwociny w 12. miesiącu, dwa były dodatnie w 12. miesiącu, a dla 6 nie opisano wyniku. Ponadto pod koniec leczenia u jednego pacjenta z grupy LAI zaobserwowano stałe posiewy dodatnie, jeden pacjent z ramienia MDR nie miał wyniku. U 9 pacjentów z grupy LAI i 2 z ramienia MDR w pierwszym dniu badania zanotowano ujemny posiew. Spośród tych uczestników, 6/9 z ramienia interwencji (LAI + MDR) i jeden z 2 chorych z grupy komparatora (MDR) nie miało dodatnich posiewów stałych lub bulionowych po rozpoczęciu badania.

Nie można wykluczyć, że leczenie za pomocą LAI + MDR lub samego MDR nie miało wpływu na opisanych powyżej 7 uczestników, pozostawiając 35 osób w grupie LAI + MDR i 1 pacjenta z ramienia MDR, których wyniki można ocenić.

Badanie INS-312 było badaniem III fazy prowadzonym metodą otwartej próby, będącym kontynuacją badania INS-212. Miało na celu ocenę bezpieczeństwa i tolerancji dawkowania 590 mg liposomalnej amikacyny do inhalacji (ALIS). Badana substancja lecznicza była podawana raz dziennie łącznie ze schematem wielolekowym. Do badania byli zakwalifikowani uczestnicy, którzy byli oporni na terapię i nie osiągnęli konwersji posiewu płwociny (SCC) w badaniu INS-212. Jakość badania INS-312 została oceniona za pomocą skali NICE dla badań jednoramiennych na dobrą (ocena 6/8). Szczegółową ocenę badania przedstawia Tabela 11.

9.2. Siła interwencji

Wyniki badania INS-212 wykazały, że terapia lekiem Arikayce liposomal może skutkować osiągnięciem trwałego SCC po leczeniu u około 1/8 pacjentów. Różnice w wynikach terapii są jednak niewielkie i nie ma pewności, że grupa kontrolna była leczona w sposób optymalny.

Głównym celem badania INS-212 było porównanie odsetka pacjentów z konwersją posiewu płwociny (ang. *sputum culture conversion*, SCC) w 6. miesiącu leczenia oraz z trwałą SCC po 3 miesiącach od zakończenia

leczenia w grupie przyjmującej terapię złożoną ALIS + MDR z pacjentami otrzymującymi samo leczenie MDR – schemat wielolekowy (ang. *multi-drug regimen*).

Fakt, że w 6. miesiącu leczenia istotnie więcej pacjentów osiągnęło SCC w grupie przyjmującej ALIS (65/224 vs. 10/112), nie przekłada się na osiągnięcie przez pacjentów istotnych korzyści klinicznych, które mogłyby być związane z tym zdarzeniem.

Natomiast głównym celem badania TR02-112 było porównanie zmian w ilościowych wynikach kultur mykobakterii w płwocinie pacjentów od początku do 84. dnia badania w grupie przyjmującej ALIS z grupą przyjmującą placebo. Wstępnie zdefiniowana analiza pierwotna wykazała, iż badanie zakończyło się niepowodzeniem.

Jakość życia oceniono za pomocą kwestionariusza SGRQ (ang. *St. George's Respiratory Questionnaire*). Jest to kwestionariusz analizujący wpływ chorób układu oddechowego na codzienną aktywność chorego. Zmniejszenie się wyniku całkowitego kwestionariusza SGRQ o ≥ 4 punkty u pacjenta w stosunku do wartości wyjściowej jest ogólnie uznawane za istotną klinicznie poprawę jakości życia. W badaniu INS-212 w żadnej z grup nie osiągnięto istotnej statystycznie zmiany. W 6. miesiącu badania wystąpiła różnica w zmianie wyników kwestionariusza SGRQ w stosunku do wartości wyjściowej na korzyść ramienia leczenia samym MDR lecz była ona mniejsza niż 4 punkty (-1,312 pkt). W ramieniu ALIS + MDR nastąpił wzrost o 2,009 punktów.

Wyniki oceny bezpieczeństwa wykazały, że wśród osób stosujących interwencję 83% pacjentów zgłaszało działania niepożądane związane ze stosowanym preparatem. Ciężkie zdarzenie niepożądane wystąpiły u 27% badanych, natomiast w grupie placebo odsetek ten wynosił 17%.

Większość działań niepożądanych związana była z miejscowym działaniem leku o typie podrażnień i predyspozycji do nadkażeń. Częstsze występowanie szumów usznych może wskazywać na ototoksyczne działanie ogólnoustrojowe typowe dla antybiotyków tej grupy.

9.3. Analiza farmakoeconomiczna

Nie dotyczy.

9.4. Niepewności wnioskowania

Zidentyfikowane niepewności dotyczyły oparcia wyników badania na zastępczych punktach końcowych. Konwersja posiewu płwociny jest niejednoznacznym punktem końcowym ze względu na rozpowszechnione występowanie MAC – do zakażenia u osób z obniżoną odpornością lub schorzeniami dróg oddechowych może dojść ponownie.

Badanie INS-212 było prowadzone metodą otwartej próby, natomiast badanie TR02-112 charakteryzowała wczesna faza (II faza badania), a użytym komparatorem było placebo.

Kryterium wyłączenia w badaniu INS-212 stanowili pacjenci z zespołem nabytego i pierwotnego niedoboru odporności lub pacjenci HIV-dodatni oraz chorzy ze zdiagnozowaną mukowiscydozą – badanie wykluczało udział części osób będących w grupie ryzyka zakażeń NTM.

Dodatkowo nie jest możliwe dokładne oszacowanie jak przebiegało leczenie pacjentów schematem wielolekowym opartym na wytycznych ATS/ IDSA z 2007 r.

10. Piśmiennictwo

Badania pierwotne i wtórne	
Fleshner 2016	Fleshner M. et.al., Mortality among patients with pulmonary non-tuberculous mycobacteria disease. <i>Int J Tuberc Lung Dis.</i> 2016 May ; 20(5): 582–587. doi:10.5588/ijtld.15.0807.
Griffith 2018	Griffith D.E. et.al., Amikacin Liposome Inhalation Suspension for Treatment-Refractory Lung Disease Caused by Mycobacterium avium Complex (CONVERT) A Prospective, Open-Label, Randomized Study. <i>Am J Respir Crit Care Med</i> Vol 198, Iss 12, pp 1559–1569, Dec 15, 2018.
Olivier 2016	Olivier K.N. et.al., Randomized Trial of Liposomal Am kacin for Inhalation in Nontuberculous Mycobacterial Lung Disease. <i>Am J Respir Crit Care Med</i> Vol 195, Iss 6, pp 814–823, Mar 15, 2017. Originally Published in Press as DOI: 10.1164/rccm.201604-0700OC on October 17, 2016.
Winthrop 2020	Winthrop K.L. et.al., Amikacin Liposome Inhalation Suspension for MAC Lung Disease: A 12-Month Open Label Extension Study. <i>Ann Am Thorac Soc.</i> 2020; doi: 10.1513/AnnalsATS.202008-925OC.
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
ATS/ERS/ESCMID/IDSA 2020	Daley C.L. et.al., Treatment of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: an official ATS/ERS/ESCMID/IDSA clinical practice guideline. <i>Eur Respir J</i> 2020; 56: 2000535 [https://doi.org/10.1183/13993003.00535-2020].
BTS 2017	Haworth C.S. et.al., British Thoracic Society guidelines for the management of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD). <i>Thorax</i> 2017;72:iii1–ii64. doi:10.1136/thoraxjnl-2017-210927.
Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) 2020	Gemeinsame Bundesausschuss, Nutzenbewertung nach § 35a SGB V, Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Amikacinsulfat (liposomal) (Mykobakterium-avium-Komplex (MAC) Lungeninfektionen). https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/612/ (data dostępu: 05.01.2021 r.)
HAS 2020	Haute Autorité de santé, Décision n° 2020.0302/DC/SEESP du 17 décembre 2020 du collège de la Haute Autorité de santé constatant l'absence d'impact significatif du produit ARIKAYCE LIPOSOMAL sur les dépenses de l'assurance maladie. http://www.has-sante.fr/ (data dostępu: 05.01.2021 r.)
Zorginstituut Nederland 2020	Zorginstituut Nederland, GVS-rapport Amikacine liposomale suspensie voor inhalatie (Ar kayce® liposomaal) onderdeel van de vervolgeoordeling van specialistische geneesmiddelen. 23 november 2020. http://www.zorginstituutnederland.nl/ (data dostępu: 05.01.2021 r.)
Pozostałe publikacje	
ChPL Arikayce liposomal	Charakterystyka Produktu Leczniczego Arikayce liposomal (Am kacyna), data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27.10.2020.
EMA/473660/2020	European Medicines Agency, Assessment report: Ar kayce liposomal, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), EMA/473660/2020, 23.07.2020.
EPAR 2020	EPAR Arikayce liposomal https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/arikayce-liposomal (data dostępu: 05.01.2021 r.)
GBD 2019	http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool (data dostępu: 02.02.2021 r.)
Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21.12.2020 r.	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2020 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2021 r. (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 116).
PZH 2020	Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny, Główny Inspektorat Sanitarny, CHOROBY ZAKAŻNE I ZATRUCIA W POLSCE W 2019 ROKU, Warszawa 2020.
Rekomendacja 106/2018 Prezesa AOTMiT	Rekomendacja nr 106/2018 z dnia 6 listopada 2018 roku Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Trecator (etionamid) we wskazaniu: gruźlica płuc wielolekooporna oraz mykobakterioza płuc. Nr zlecenia – 185/2018. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/185/REK/RP_106_2018.pdf (data dostępu: 07.01.2021 r.)
Rekomendacja 46/2018 Prezesa AOTMiT	Rekomendacja nr 46/2018 z dnia 16 maja 2018 roku Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Lamprene (clofazyminum) we wskazaniu: gruźlica płuc wielolekooporna, mykobakterioza płuc oraz mykobakterioza dróg rodnych. Nr zlecenia – 63/2018. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/063/REK/RP_46_2018.pdf (data dostępu: 07.01.2021 r.)
Rekomendacja 49/2018 Prezesa AOTMiT	Rekomendacja nr 49/2018 z dnia 16 maja 2018 roku Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Mycobutin (rifabutynum) we wskazaniu gruźlica płuc wielolekooporna, mykobakterioza płuc oraz mykobakterioza dróg rodnych. Nr zlecenia – 32/2018. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/032/REK/RP_49_2018.pdf (data dostępu: 07.01.2021 r.)
Rekomendacja 50/2018 Prezesa AOTMiT	Rekomendacja nr 50/2018 z dnia 16 maja 2018 roku Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Cicloserina (cicloserinum) we wskazaniach: gruźlica płuc wielolekooporna, mykobakterioza płuc, mykobakterioza dróg rodnych. Nr zlecenia – 28/2018.

	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/028/REK/RP_50_2018_Cicloserina.pdf (data dostępu: 07.01.2021 r.)	
Stanowisko RP 108/2018	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 108/2018 z dnia 29 października 2018 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Trecator (ethionamide) we wskazaniach: gruźlica płuc wielolekooporna, mykobakterioza płuc. Nr zlecenia – 185/2018. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/185/SRP/U_40_402_181029_stanowisko_108_TRECATOR_import.pdf (data dostępu: 07.01.2021 r.)	
Stanowisko RP 47/2018	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 47/2018 z dnia 7 maja 2018 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Lamprene (clofaziminum) we wskazaniach: gruźlica płuc wielolekooporna, mykobakterioza płuc, mykobakterioza dróg rodnych. Nr zlecenia – 63/2018. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/063/SRP/U_17_151_180507_stanowisko_47_Lamprene_import.pdf (data dostępu: 07.01.2021 r.)	
Stanowisko RP 50/2018	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 50/2018 z dnia 14 maja 2018 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Mycobutin (rifabutinum) we wskazaniach: gruźlica płuc wielolekooporna, mykobakterioza płuc, mykobakterioza dróg rodnych. Nr zlecenia – 32/2018. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/032/SRP/U_18_155_180514_stanowisko_50_Mycobutin_import_docelowy.pdf (data dostępu: 07.01.2021 r.)	
Stanowisko RP 51/2018	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 51/2018 z dnia 14 maja 2018 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Cicloserina (cicloserinum) we wskazaniach: gruźlica płuc wielolekooporna, mykobakterioza płuc, mykobakterioza dróg rodnych. Nr zlecenia – 28/2018. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/028/SRP/U_18_156_180514_stanowisko_51_Cicloserina_import_docelowy.pdf (data dostępu: 07.01.2021 r.)	
NCT02344004	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02344004 (data dostępu: 05.01.2021 r.)	
NCT02628600	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02628600 (data dostępu: 05.01.2021 r.)	
NCT01315236	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01315236 (data dostępu: 05.01.2021 r.)	
NCT04677569	https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04677569?term=arikayce&draw=2&rank=10 (data dostępu: 04.02.2021 r.)	
NCT04677543	https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04677543?term=arikayce&draw=3&rank=11 (data dostępu: 04.02.2021 r.)	
MP.PL	https://www.mp.pl/pulmonologia/artykuly-wytyczne/pogladowe/116396,mykobakteriozy-wystepowanie-postaci-rozpoznawanie-i-leczenie (data dostępu: 21.01.2021 r.)	

11. Załączniki

11.1. Cennik technologii lekowych

Tabela 20. Cennik leków (zgodnie ze średnim kursem NBP na dzień 18.02.2021 r., wynoszącym 1,00 EUR= 4,4857 PLN)

Nazwa leku	Substancja czynna	Dawka	Jednostka dawki	Postać	Zawartość opakowania	Jednostka zawartości opakowania	Cena za opakowanie w USD	Cena za opakowanie w EUR	Cena za opakowanie w PLN	Cena za mg w PLN	Źródło
Arikayce liposomal	Amikacyna	590	mg	Dyspersja do nebulizacji	28	fiol.	-				
Średnia cena:											Obliczenie

Źródło: Opracowanie własne.

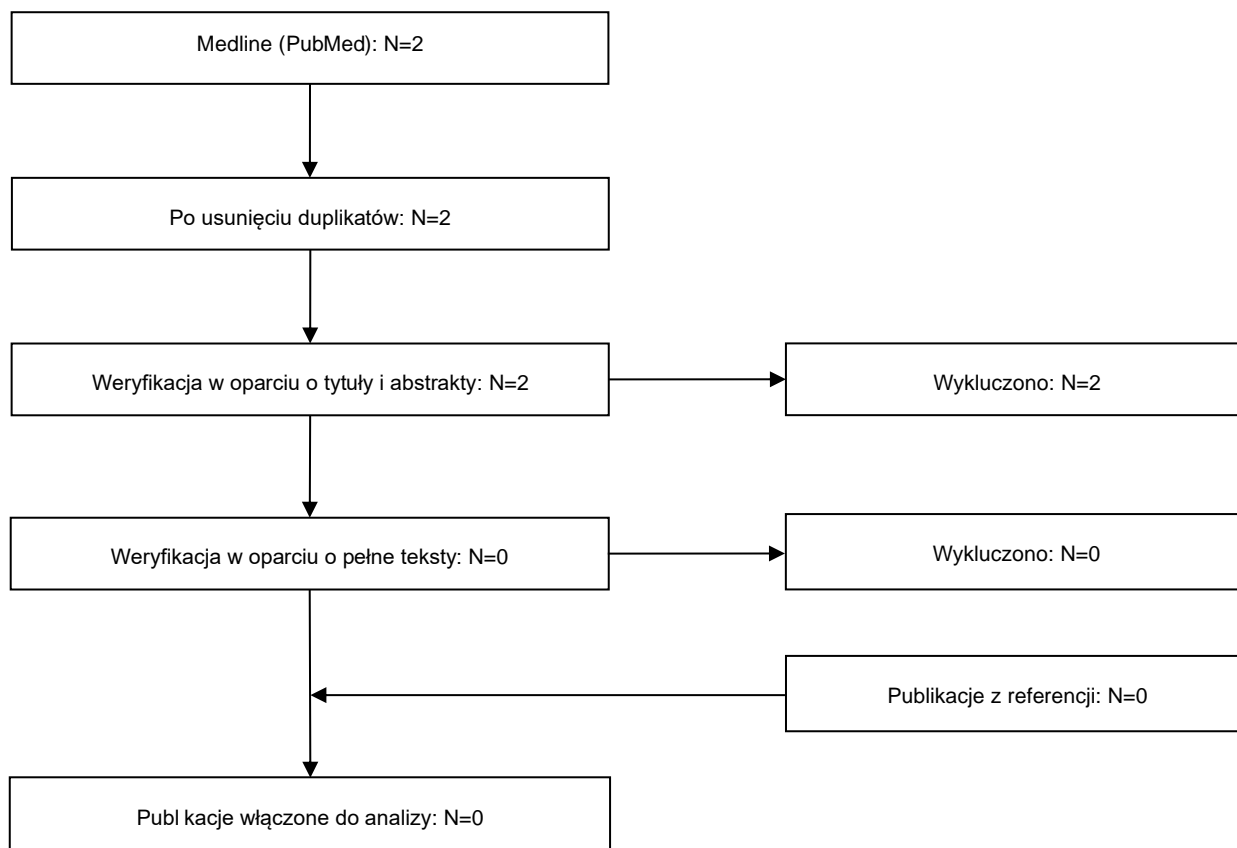
11.2. Strategie wyszukiwania publikacji

11.2.1. Strategia wyszukiwania analiz farmakoekonomicznych

Tabela 21. Strategia wyszukiwania analiz farmakoekonomicznych w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 20.01.2021 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Cost* OR Economic* OR Pharmacoeconomic* OR CMA OR CUA OR CEA	1 404 576
#2	ar kayce OR amikacin	10 709
#3	arikayce AND liposomal	119
#4	#1 AND #2 AND #3	2

11.2.2. Diagram selekcji analiz farmakoekonomicznych



11.3. Założenia do określenia populacji docelowej oraz wskaźników oceny efektywności terapii i oczekiwanych korzyści zdrowotnych

Tabela 22 przedstawia propozycję programu lekowego dla preparatu Arikayce liposomal w leczeniu zakażeń płuc wywołanych przez prątki niegruźlicze *Mycobacterium avium Complex* przygotowaną na podstawie informacji zawartych w ChPL oraz danych z badań rejestracyjnych przedstawionych na ClinicalTrials.gov. Załączony program stanowi jedynie propozycję i wymaga konsultacji z ekspertami klinicznymi.

Tabela 22. Propozycja projektu programu lekowego dla leczenia zakażeń płuc wywołanych przez prątki niegruźlicze *Mycobacterium avium Complex* preparatem Arikayce liposomal

Leczenie zakażeń płuc wywołanych przez prątki niegruźlicze (ang. <i>non-tuberculous mycobacterial, NTM</i>) <i>Mycobacterium avium Complex (MAC)</i> preparatem Arikayce liposomal		
Populacja docelowa	Szczegółowe warunki stosowania	Monitorowanie bezpieczeństwa i skuteczności
<p><u>Wskazania do stosowania:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> Wiek: ≥ 18 lat. Udokumentowana infekcja płuc wywołana przez kompleks <i>Mycobacterium avium</i>: co najmniej dwa dodatnie wyniki posiewu (MAC lub MAC jako gatunek dominujący) infekcji płuc. Próbkę pobrana w odstępie co najmniej jednego miesiąca. Pierwsza uzyskana w ciągu 6 miesięcy przed badaniem przesiewowym, a druga podczas badania przesiewowego (próbka z płwociny lub bronchoskopii). Dodatni wynik płwociny pod względem MAC podczas terapii schematem wielolekowym (MDR) składającym się z co najmniej dwóch leków. Leki powinny być podawane przez co najmniej 6 kolejnych miesięcy i być w trakcie stosowania lub wstrzymane na <12 miesięcy przed badaniem przesiewowym. Wyjątki od leczenia przez 6 kolejnych miesięcy obejmują dawki lub częstość stosowania niższą od zalecanej w wytycznych i/lub krótkie przerwy w leczeniu ze względu na bezpieczeństwo /tolerancję. Choroba płuc, tj. rozstrzenie oskrzeli ze zmianami guzkowymi i/lub włóknisto-jamistymi, udokumentowana na podstawie radiografii lub TK klatki piersiowej. Ograniczone możliwości zastosowania innych opcji terapeutycznych. <p><u>Kryteria uniemożliwiające zastosowanie terapii:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> Mukowiscydoza. MAC z MIC (minimalne stężenie hamujące) amikacyny >64 $\mu\text{g}/\text{ml}$. Nieemożność wykonania 6MW (test 6-minutowego marszu). Ciąża lub karmienie piersią. Czynny nowotwór płuc (pierwotny lub przerzutowy) lub jakiegokolwiek nowotwór wymagający chemioterapii lub radioterapii w ciągu 1 roku 	<p><u>Dawkowanie dzienne:</u></p> <p>Produkt leczniczy Arikayce liposomal należy stosować w skojarzeniu z innymi lekami przeciwbakteryjnymi działającymi na zakażenia płuc wywołane przez <i>Mycobacterium avium Complex</i>.</p> <p>Zalecana dawka to jedna fiołka (590 mg), podawana raz na dobę w postaci inhalacji doustnej.</p> <p>Leczenie wziewną amikacyną liposomalną, jako część skojarzonego leczenia przeciwbakteryjnego, należy kontynuować przez 12 miesięcy po konwersji posiewu płwociny.</p> <p>Leczenia nie należy kontynuować dłużej niż maksymalnie 6 miesięcy, jeśli do tego momentu nie potwierdzono konwersji posiewu płwociny (ang. <i>sputum culture conversion, SCC</i>).</p> <p>Maksymalny czas trwania leczenia nie powinien przekraczać 18 miesięcy.</p> <p>Wziewną amikacynę liposomalną wolno stosować tylko przy użyciu systemu nebulizacyjnego Lamira (nebulizator, głowica i jednostka centralna).</p> <p><u>Modyfikacje dawkowania przewidziane w ChPL:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> W przypadku pominięcia dawki dobowej amikacyny następną dawkę należy podać w następnym dniu. Nie należy podawać dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki. W przypadku ciężkich zaburzeń nerek stosowanie jest przeciwwskazane. 	<p>OCENA BEZPIECZEŃSTWA</p> <ol style="list-style-type: none"> Przed rozpoczęciem leczenia: <ul style="list-style-type: none"> badanie fizykalne (badanie głowy [zewnętrzne], oczu, uszu, nosa i gardła, płuc, układu sercowo-naczyniowego, brzucha, układu mięśniowo-szkieletowego, skóry, węzłów chłonnych, ośrodkowego układu nerwowego i, w stosownych przypadkach, innych układów ciała), w tym sprawdzenie parametrów życiowych i pulsoksymetria (pięciominutowe ciśnienie krwi w pozycji siedzącej, tętno, temperatura ciała, częstość oddechów i saturacja); badanie krwi (chemia kliniczna, hematologia, ocena biomarkerów [CRP i IL-6]); analiza moczu (jakościowa analiza glukozy, ketonów, azotynów, białka, pH, leukocytów, krwi, bilirubiny, ciężaru właściwego; badanie mikroskopowe komórek, odlewów i bakterii); 12-odprowadzeniowe badanie EKG; obrazowanie płuc (radiografia lub TK); ocena czynności płuc (testy: FEV1 [L], FEF (25-75%) i FVC); ocena mikrobiologiczna płwociny; ocena w kierunku wcześniejszych reakcji nadwrażliwości na aminoglikozydy; badanie czynności nerek; badanie czynności wątroby; testy audiologiczne (częstotliwości 250, 500, 1000, 2000, 4000 i 8000 Hz); badania wykluczające ciążę (m.in. test ciążowy z ludzką gonadotropiną kosmówkową [hCG]). W trakcie leczenia: <ul style="list-style-type: none"> W 2., 4., 6., 8. i 12. miesiącu leczenia: badanie fizykalne, w tym sprawdzenie parametrów życiowych i pulsoksymetria. W 6. miesiącu leczenia: test czynnościowy płuc. W 3., 6. i 12. miesiącu leczenia: testy audiologiczne. Regularna ocena mikrobiologiczna płwociny. W 1., 3., 6., 8. i 12. miesiącu leczenia: badanie krwi (chemia kliniczna, hematologia, test ciążowy z hCG) oraz analiza moczu. W 6. miesiącu leczenia: ocena krwi (surowicy) i płwociny pod kątem biomarkerów (CRP [białko c-reaktywne] i IL-6 [interleukina 6]). W 16. miesiącu leczenia: badanie fizykalne, w tym sprawdzenie parametrów życiowych i pulsoksymetria. 12-odprowadzeniowe badanie EKG, obrazowanie płuc (radiografia lub TK), testy audiologiczne, badanie krwi (chemia

<p>przed rozpoczęciem leczenia lub przewidywanej w okresie leczenia.</p> <p>6. Aktywna choroba płuc inna niż MAC.</p> <p>7. Aktywna alergiczna grzybica oskrzelowo-płucna lub jakiegokolwiek inny stan wymagający długotrwałego przyjmowania kortykosteroidów w dawce większej niż odpowiednik 10 mg prednizonu na dobę w ciągu 3 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia.</p> <p>8. Znana nadwrażliwość na aminoglikozydy.</p> <p>9. Stosowanie wziewnych lub ogólnoustrojowych aminoglikozydów wykazujących aktywność przeciwko MAC w ciągu 28 dni przed rozpoczęciem leczenia.</p> <p>10. Czynna gruźlica w badaniu przesiewowym płuc, wymagająca leczenia.</p> <p>11. Zespół nabytego i pierwotnego niedoboru odporności lub pacjenci HIV-dodatni.</p> <p>12. Przeszczep płuc.</p> <p>13. Rozpoczęcie przewlekłej terapii (np. duże dawki ibuprofenu, wziewne środki przeciwzapalne, w tym steroidy, steroidy podtrzymujące w małych dawkach, rekombinowana ludzka dezoksyrybonukleaza [rhDNaza]) w ciągu 28 dni przed rozpoczęciem leczenia.</p> <p>14. Wcześniejsza ekspozycja na LAI.</p> <p>15. Znaczna utrata słuchu, dysfunkcja przedsionkowa, osłabienie nerwowo-mięśniowe lub rozpoznanie miastonii.</p> <p>16. Aminotransferaza asparaginianowa lub aminotransferaza alaninowa \geq 3-krotność górnej granicy normy (GGN) lub bilirubina całkowita \geq 2-krotność górnej granicy normy (GGN).</p> <p>17. Bezwzględna liczba neutrofilii \leq 500 / μl.</p> <p>18. Kreatynina w surowicy $>$ 2x GGN.</p> <p>19. Nadużywanie alkoholu, leków lub narkotyków.</p> <p>20. Rozsiana infekcja MAC.</p>		<p>kliniczna, hematologia, test ciążyowy z hCG) oraz analiza moczu, ocena krwi (surowicy) i płwociny pod kątem biomarkerów (CRP [białko c-reaktywne] i IL-6 [interleukina 6]), ocena mikrobiologiczna płwociny.</p> <ul style="list-style-type: none"> • W przypadku wystąpienia anafilaksji lub reakcji nadwrażliwości należy przerwać stosowanie wziewnej amikacyny liposomalnej i wdrożyć odpowiednie leczenie wspomagające. • W przypadku wystąpienia alergicznego zapalenia pęcherzyków płucnych należy przerwać leczenie wziewną amikacyną liposomalną, a pacjentów należy leczyć w sposób odpowiedni z medycznego punktu widzenia. • U pacjentów z reaktywną chorobą dróg oddechowych, astmą lub skurczem oskrzeli w wywiadzie wziewną amikacyną liposomalną należy podawać po zastosowaniu krótko działającego leku rozszerzającego oskrzela. Jeśli istnieją dowody na występowanie skurczu oskrzeli spowodowanego inhalacją wziewnej amikacyny liposomalnej pacjentowi można wstępnie podać leki rozszerzające oskrzela. • W przypadku zaobserwowania objawów zaostrzenia podstawowej choroby płuc (przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, infekcyjnego zaostrzenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, infekcyjnego zaostrzenia rozstrzeni oskrzeli) należy rozważyć przerwanie leczenia wziewną amikacyną liposomalną. • U wszystkich pacjentów należy okresowo monitorować czynność słuchu i układu przedsionkowego oraz zaleca się częste monitorowanie u pacjentów ze stwierdzonymi lub podejrzanymi zaburzeniami słuchu lub układu przedsionkowego. Jeśli ototoksyczność wystąpi w czasie leczenia, należy rozważyć przerwanie stosowania wziewnej amikacyny liposomalnej. • U wszystkich pacjentów należy podczas leczenia okresowo monitorować czynność nerek oraz zaleca się częste monitorowanie u pacjentów z wcześniej istniejącymi zaburzeniami czynności nerek. Należy rozważyć przerwanie stosowania wziewnej amikacyny liposomalnej u pacjentów, u których wystąpią objawy nefrotoksyczności. • Należy dokładnie monitorować pacjentów z jakimikolwiek stwierdzonymi lub podejrzanymi zaburzeniami nerwowo-mięśniowymi. Nie zaleca się stosowania wziewnej amikacyny liposomalnej u pacjentów z miastenią. • Nie zaleca się jednoczesnego i/lub następującego po sobie stosowania wziewnej amikacyny liposomalnej z innymi produktami leczniczymi o działaniu neurotoksycznym, nefrotoksycznym lub ototoksycznym, które mogą nasilać toksyczność aminoglikozydów (np. leki moczopędne, takie jak kwas etakrynowy, furosemid lub mannitol podawany dożylnie). • W przypadku przedawkowania należy natychmiast przerwać stosowanie wziewnej amikacyny liposomalnej. W przypadkach, w których wskazane jest szybkie usunięcie amikacyny, aby zapobiec uszkodzeniu narządu docelowego, np. u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, dializa otrzewnowa lub hemodializa przyspieszą usuwanie amikacyny z krwi.
---	--	---

		<p>OCENA SKUTECZNOŚCI</p> <p>Wskaźnikami oceny efektywności powinny być mierniki analogiczne do punktów końcowych opisanych w badaniach rejestracyjnych, mających bezpośrednie lub prawdopodobne przełożenie na poprawę jakości życia pacjenta lub przeżycie. Kluczowe znaczenie mają:</p> <ul style="list-style-type: none">• osiągnięcie konwersji posiewu płwociny (SCC);• zmiana pokonywanego dystansu w czasie 6-minutowego marszu (6MWT);• zmiana punktacji kwestionariusza St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ).
--	--	---

Źródło: Opracowanie własne.

11.4. Fragmenty EPAR dla leku Arikayce liposomal

Disease or condition

Arikayce liposomal is proposed to be indicated for the treatment of non-tuberculous mycobacterial (NTM) lung infections caused by *Mycobacterium avium* Complex (MAC) in adults with limited treatment options who do not have cystic fibrosis. It will be used as part of a combination antibacterial drug regimen.

At the time of this report, there are no approved medications for the NTM indication in the EU.

Non-tuberculous mycobacterial (NTM) lung disease caused by MAC is associated with productive cough, shortness of breath, fatigue, lung function decline and mortality. MAC has been implicated in complications of debilitating lung diseases such as bronchiectasis or chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Post-menopausal Caucasian women without apparent predisposing conditions have been reported with increasing frequency to have pulmonary disease associated with MAC.

The morbidity associated with NTM lung diseases is significant and has been reported in the literature to have a 5-year all-cause mortality risk ranging from 5.4% to 39.7%. In retrospective studies from the literature, the failure to achieve negative sputum cultures in patients with MAC lung disease has been associated with higher mortality rates. The 5-year mortality rate in one study was 33.3% for untreated MAC lung disease compared to 22.2% for treated MAC lung disease in patients with definite MAC lung disease. In the treated group, sputum culture conversion was 53.7% compared to 0% in the untreated group.

Another study evaluated the outcomes of patients with macrolide-resistant MAC lung disease and found that the 1-year mortality rate was 34% for patients who remained sputum culture positive compared to 0% for patients who converted to negative. This study also showed a similar trend in the 5-year mortality risk for most patients who reached their 5-year follow-up (63% for patients who remained culture-positive compared to 23% for converters). A recent update in patients with MAC lung disease reported a pooled estimate of 5-year all-cause mortality of 27%, with a high variability across the pooled datasets, ranging from 10% to 48%. Predictors of mortality risk were male sex, presence of comorbidities and advanced patient age.

Epidemiology

The prevalence of human disease attributable to NTM infections has increased over the past few decades. In spite of an increasing body of evidence on its epidemiology, NTM infection, unlike tuberculosis, is not a notifiable disease in most countries and numbers are likely to be underestimated. The incidence of NTM lung disease in the United States (US) doubled from 1997 to 2007 and annual prevalence increased from approximately 20 to 47 cases per 100,000 or 8.2% per year in US Medicare beneficiaries. At least 80% of diagnosed pulmonary NTM infections in the US are caused by MAC. The prevalence of NTM lung infection in the European Economic Area is 0.6 per 10,000 of the population. In Germany, the documented prevalence of NTM pulmonary disease, a non-notifiable disease, increased from 2.3 to 3.3 cases/100,000 population from 2009 to 2014, with a strong association with advanced age and COPD. In addition, pulmonary *M. avium intracellulare* was the main driver of the rise in NTM incidence in England, Wales, and Northern Ireland between 2007 and 2012.

Clinical presentation and diagnosis

Fatigue and loss of energy were reported as the most common symptoms by 80% of participants in an informal poll while 40% reported chronic cough and coughing up blood and phlegm. Less commonly, malaise, dyspnoea, fever, haemoptysis and weight loss can occur, usually with advanced MAC lung disease. Evaluation is often complicated by the symptoms of other pulmonary comorbidities.

Pulmonary NTM infections are diagnosed based on at least 2 sputum samples positive for an NTM species or a single positive culture from bronchoscopy or lung biopsy and radiographic criteria for disease and radiographic evidence of bronchiectasis, nodules or cavities per the American Thoracic Society/Infectious Disease Society of America [ATS/IDSA] Statement.

Management

There are no approved treatments specifically for NTM lung disease in the EU. Treatment guidelines have been developed by the ATS/IDSA and the British Thoracic Society, which have since been adopted by various countries globally and incorporated into local guidelines. The current treatment of NTM lung disease is primarily with a multi-drug regimen (MDR) based on the treatment of tuberculosis. The recommendation for patients with MAC is a 3-drug regimen including a macrolide, ethambutol and a rifamycin. Treatment is often for 12 to 18 months and selected based on clinical presentation and disease progression but may exceed 18 months.

Intravenous (IV) amikacin or intramuscular streptomycin are recommended for patients with fibrocavitary disease or severe nodular/bronchiectatic disease and/or previously treated disease. Aminoglycosides are limited by poor penetration into lung tissue after IV administration, poor uptake by alveolar macrophages and the potential for ototoxicity, loss of balance and impaired renal function with high or prolonged systemic exposure.

The goal of treatment is 12 months of negative sputum cultures while on treatment. Culture conversion has been reported to occur in the majority of patients without fibrocavitary disease if they complete a full course of guideline-based treatment. However, in patients who experience treatment failure and/or have more severe underlying conditions such as fibrocavitary disease, culture conversion is more difficult, even with extended treatment, and alternative therapeutic options are limited. The ATS/IDSA guidelines recommend a 3 times weekly regimen of clarithromycin (1,000 mg) or azithromycin (500 mg), rifampicin (600 mg) and ethambutol (25 mg/kg) for most patients with nodular/bronchiectatic MAC lung disease. For patients with fibrocavitary MAC lung disease or severe nodular/bronchiectatic disease, a daily regimen of clarithromycin (500 to 1,000 mg) or azithromycin (250 mg), rifampicin (600 mg) or rifabutin (150 to 300 mg) and ethambutol (15 mg/kg) with consideration of 3 times weekly IV amikacin or streptomycin early in therapy is recommended. Patients should continue treatment for 12 months after sputum culture conversion has been achieved.

The recently updated British Thoracic Society guideline on the management of NTM pulmonary disease provides treatment recommendations similar to the ATS/IDSA guidelines for the NTM species that most commonly fulfil the ATS/IDSA microbiologic criteria for NTM pulmonary disease within the UK, namely MAC, *M. kansasii*, *M. malmoense*, *M. xenopi* and *M. abscessus* complex. The guidance is based on five randomised controlled studies and several non-comparative studies involving individuals (not known to be HIV-positive) with MAC identified in the literature.

In 2020, while this procedure was ongoing, the ERS/ATS/IDSA/ESCMID clinical practice guideline recommended addition of Arikayce to treatment in patients not responding to at least 6 months of currently recommended treatment.