



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Pretomanid FGK (pretomanid) we wskazaniu:

gruźlica lekooporna (MDR, XDR)

Opracowanie analityczne **oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego**
017/2020

Data ukończenia: 19.02.2021

Wykaz wybranych skrótów

AIAT/ALAT/ALT	aminotransferaza alaninowa
AIDS	zespół nabytego niedoboru odporności, zespół nabytego upośledzenia odporności (ang. <i>acquired immunodeficiency syndrome/acquired immune deficiency syndrome</i>)
ANC	bezwzględna liczba neutrofilii (ang. <i>absolute neutrophil count</i>)
AOTMiT/Agencja	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ART	terapia antyretrowirusowa (ang. <i>antiretroviral therapy</i>)
ARV	antyretrowirusowe (ang. <i>antiretroviral</i>)
AspAT/AST	aminotransferaza asparaginianowa (ang. <i>aspartate transaminase</i>)
ATC	Klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
BMI	wskaźnik masy ciała (ang. <i>Body Mass Index</i>)
BPaL	schemat leczenia pretomanidem w skojarzeniu z bedakiliną i linezolidem
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
DALY	lata życia skorygowane niesprawnością (ang. <i>Disability Adjusted Life-Years</i>)
DMiD	Zakład Mikrobiologii i Chorób Zakaźnych (ang. <i>Division of Microbiology and Infectious Diseases</i>)
DOT	leczenie bezpośrednio nadzorowane (ang. <i>directly observed therapy</i>)
DST	test hamowania deksametazonem (ang. <i>dexamethasone suppression test</i>)
ECDC	Europejskie Centrum ds. Zapobiegania i Kontroli Chorób (ang. <i>European Centre for Disease Prevention and Control</i>)
EKG	elektrokardiografia
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EPAR	Europejski publiczny raport oceniający(ang. <i>European public assessment report</i>)
GBD	Globalne Obciążenie Chorobami (ang. <i>Global Burden of Disease</i>)
GGT	gamma-glutamylotransferaza (ang. <i>gamma-glutamyltransferase</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HIV	ludzki wirus niedoboru odporności, ludzki wirus upośledzenia odporności (ang. <i>human immunodeficiency virus</i>)
HRQoL	jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia (ang. <i>health-related quality of life</i>)
ICER	inkrementalny współczynnik efektywności kosztowej (ang. <i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i>)
ICUR	inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ang. <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>)
IMAO	inhibitory monoaminooksydazy (ang. <i>monoamine oxidase inhibitors</i>)
IMP	badany produkt leczniczy (ang. <i>Investigational Medicinal Product</i>)
ITT	populacja z zamiarem leczenia, bez wykluczeń (ang. <i>Intention To Treat population</i>)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
LY	lata życia (ang. <i>Life Years</i>)
LYG	zaoszczędzone lata życia (ang. <i>Life Years Gained</i>)
MDR	gruźlica płuc wielolekooporna (ang. <i>multidrug-resistant</i>)
mITT	populacja ITT z dodatkowymi wykluczeniami (ang. <i>Modified Intent To Treat population</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia

NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	Narodowy Instytut Doskonałości Zdrowia i Opieki (ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>)
NRTI	nukleozydowy inhibitor odwrotnej transkryptazy (ang. <i>nucleoside reverse transcriptase inhibitor</i>)
OTC	leki wydawane bez przepisu lekarza (ang. <i>over-the-counter drug</i>)
PKB	Produkt Krajowy Brutto
PLN/zł	polski złoty
PP	populacja mITT z dodatkowymi wykluczeniami (ang. <i>per-protocol population</i>)
QALY	lata życia skorygowane jakością (ang. <i>Quality Adjusted Life Years</i>)
QALYG	dodatkowe lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>Quality-Adjusted Life Years Gained</i>)
QT	fragment zapisu elektrokardiograficznego od początku załamka Q do końca załamka T
QTcF	odstęp QT skorygowany o tętno metodą Fridericia (ang. <i>QT interval corrected for heart rate using Fridericia's method</i>)
RWE	dowody świata rzeczywistego (ang. <i>real world evidence</i>)
TB	gruźlica (łac. <i>tuberculosis</i>)
TEAE	zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. <i>treatment-emergent adverse events</i>)
ULN	górną granicę normy (ang. <i>upper limit of normal</i>)
UN	niezaspokojona potrzeba zdrowotna (ang. <i>unmet need</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
XDR	gruźlica płuc o rozszerzonej oporności na leki (ang. <i>extensively drug resistant</i>)
YLL	utraczone lata życia (ang. <i>years of life lost</i>)

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	2
Spis treści	4
1. Kluczowe informacje / podsumowanie	6
2. Przedmiot analizy	9
3. Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej.....	10
3.1. Zdefiniowanie stanu klinicznego	10
3.1.1. Informacje ogólne	10
3.1.2. Kryteria populacji docelowej.....	11
3.1.3. Ocena obciążenia stanem klinicznym (DALY)	14
3.2. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej	16
3.3. Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT.....	19
3.4. Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce.....	20
3.4.1. Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych wymienionych w obwieszczeniu MZ.....	20
3.4.2. Dostępność opcji finansowania nieuwzględnionych w obwieszczeniu MZ.....	22
3.5. Podsumowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej	23
4. Wielkość populacji docelowej	25
4.1. Szacowanie wielkości populacji	25
4.2. Podsumowanie szacowania populacji	26
5. Jakość dowodów naukowych.....	27
5.1. Opis badań rejestracyjnych leku	27
5.1.1. Opis komparatora	31
5.1.2. Punkty końcowe	31
5.1.3. Ocena jakości badania	32
5.1.4. Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania	33
5.1.5. Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania	33
5.2. Podsumowanie jakości materiału dowodowego	33
6. Ocena siły interwencji.....	34
6.1. Ocena skuteczności klinicznej	34
6.2. Ocena bezpieczeństwa stosowania.....	35
6.3. Podsumowanie siły interwencji	36
7. Ocena farmakoekonomiczna	37
7.1. Dane wejściowe do modelu i założenia	37
7.1.1. Analiza kliniczna	37
7.1.2. Analiza ekonomiczna.....	38
7.2. Oszacowanie kosztów terapii i komparatora	38
7.3. Wyniki modelu farmakoekonomicznego	39

7.3.1.	Analiza kliniczna	39
7.3.2.	Analiza ekonomiczna.....	40
7.4.	Przegląd opublikowanych analiz HTA	42
7.5.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych	42
7.6.	Dyskusja analiz farmakoekonomicznych	42
8.	Ocena niepewności wnioskowania	43
8.1.	Niepewność metodyki materiału dowodowego.....	43
8.2.	Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (transferability)	43
8.3.	Niepewność założeń modelu ekonomicznego.....	43
8.4.	Niepewności związane z modelowaniem	43
8.5.	Niepewność dodatkowych danych.....	43
9.	Wnioski	44
9.1.	Jakość materiału dowodowego.....	44
9.2.	Siła interwencji	44
9.3.	Analiza farmakoekonomiczna	44
9.4.	Niepewności wnioskowania	44
9.5.	Uzasadnienie do obszarów monitorowania	44
9.5.1.	Skuteczność	44
9.5.2.	Bezpieczeństwo.....	44
10.	Piśmiennictwo	45
11.	Załączniki	48
13.1.	Fragmety raportu EPAR.....	48
13.2.	Cennik technologii lekowych.....	49
13.3.	Strategia wyszukiwania publikacji.....	50
13.4.	Diagram selekcji analiz farmakoekonomicznych	50
13.5.	Założenia do określenia populacji docelowej oraz wskaźników oceny efektywności terapii i oczekiwanych korzyści zdrowotnych	50

1. Kluczowe informacje / podsumowanie

1. CHARAKTERYSTYKA TECHNOLOGII MEDYCZNEJ

- Produkt leczniczy Pretomanid FGK, którego substancją czynną jest pretomanid, stosuje się w skojarzeniu z bedakiliną i linezolidem u dorosłych w leczeniu gruźlicy płuc o rozszerzonej oporności na leki (ang. extensively drug resistant, XDR) lub wielolekoopornej (ang. multidrug-resistant, MDR) u osób nietolerujących lub niereagujących na leczenie.
- Pretomanid FGK uzyskał grupę ATC: J04, czyli należy do leków z grupy farmakoterapeutycznej: leki przeciwnieinfekcyjne stosowane ogólnie, leki przeciwprątkowe. Został uznany za „lek sierocy” (lek stosowany w rzadkich chorobach) w dniu 29.11.2007 r.¹, natomiast pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terenie UE otrzymał w dniu 31.07.2020 r.²
- Na początku 2021 roku lek Pretomanid FGK otrzymał nową nazwę handlową: Dovprela.
- Zalecana dawka pretomanidu to 200 mg (jedna tabletką) raz na dobę przez 26 tygodni. Pretomanid należy podawać wyłącznie w skojarzeniu z bedakiliną (400 mg raz na dobę przez 2 tygodnie, a następnie 200 mg 3 razy na tydzień [z co najmniej 48-godzinnym odstępem między dawkami] doustnie przez łącznie 26 tygodni) i linezolidem (1200 mg na dobę doustnie przez maksymalnie 26 tygodni).
- Łączny czas trwania leczenia pretomanidem w skojarzeniu z bedakiliną i linezolidem wynosi 26 tygodni. U pacjentów, u których po 26 tygodniach nie wystąpiła odpowiednia odpowiedź na leczenie, można rozważyć wydłużenie czasu trwania leczenia.³

2. OCENA POTRZEBY ZDROWOTNEJ

- Gruźlica jest chorobą zakaźną powodowaną przez prątki z grupy *Mycobacterium tuberculosis complex*. Najczęstszą postacią gruźlicy jest postać płucna, a postać pozapłucna może atakować m.in. węzły chłonne, układ moczowo-płciowy, układ kostno-stawowy, ośrodkowy układ nerwowy.⁴
- Dane Głównego Inspektoratu Sanitarnego wskazują dla 2019 roku wskazują, że zarejestrowano w Polsce 5 321 przypadków gruźlicy, w tym 102 przypadki oporne na 1 lek przeciwprątkowy oraz 43 szczepy wielolekooporne. Przypadki gruźlicy wielolekoopornej stanowią zatem poniżej 1% nowo rejestrowanych przypadków.⁵ Szacuje się, że jeden chory obficie prątkujący, nie leczony zakaża około 10-15 osób w ciągu roku. Późno wykryty chory zakaża znacznie więcej osób.⁶ WHO wskazuje, że bez odpowiedniego leczenia umiera około 45% osób z gruźlicą oraz prawie wszyscy nosiciele wirusa HIV z gruźlicą.⁷
- W związku z powyższym gruźlica jest chorobą zagrażającą życiu, o szczególnym znaczeniu dla zdrowia publicznego. Leczenie jest długoterminowe i polega na podawaniu choremu kombinacji różnych antybiotyków.⁸ Jest ono w Polsce obowiązkowe⁹ stąd konieczne jest zapewnienie skutecznej terapii. Pojawianie się szczepów bakterii opornych stanowi istotny problem dlatego zapobieganie rozprzestrzenianiu się tych szczepów jest priorytetem działań epidemiologicznych zarówno w Polsce, jak i na całym świecie.
- Odpowiedzią na niezaspokojoną potrzebę zdrowotną pacjentów z gruźlicą MDR i XDR mogłyby być zwiększenie skuteczność leczenia oraz zastosowanie znacznie krótszego i prostszego schematu leczenia.

¹ <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu307513> [data dostępu: 20.01.2021]

² <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/pretomanid-fgk> [data dostępu: 20.01.2021]

³ https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pretomanid-fgk-epar-product-information_pl.pdf [data dostępu: 20.01.2021]

⁴ Interna Szczeklika, Mały Podręcznik 2019/2020, Medycyna Praktyczna, 2019, s.531-540.

⁵ Stan Sanitarny Kraju w roku 2019, Główny Inspektorat Sanitarny, Warszawa 2020 <https://www.gov.pl/web/gis/raport---stan-sanitarny-kraju> [data dostępu: 21.01.2021]

⁶ <https://www.gov.pl/web/wsse-poznan/gruzlica> [data dostępu: 13.01.2021]

⁷ Tuberculosis, <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis> [data dostępu: 05.11.2020]

⁸ <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu307513> [data dostępu: 31.12.2020]

⁹ Ustawa z dnia 5 grudnia 2008 r. o zapobieganiu oraz zwalczaniu zakażeń i chorób zakaźnych u ludzi (Dz.U.2020.1845 t.j. z dnia 2020.10.20) <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20200001845/U/D20201845Lj.pdf>

-
- Szacowana utrata lat życia w pełnym zdrowiu (YLLs) w związku z gruźlicą wynosi 39,10 na 100 tys., a lata życia skorygowane niepełnosprawnością (DALYs) w związku z gruźlicą: 44,26 na 100 tys.
 - Wytyczne WHO z 2020 roku uwzględniają stosowanie leku pretomanid w schemacie BPaL zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem. Ze względu na możliwość wyboru różnych, indywidualnych schematów leczenia gruźlicy, niemożliwe staje się określenie jednego komparatora.
 - Produkt leczniczy Pretomanid FGK nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT. W ramach wskazania gruźlica, od roku 2015, Agencja rozpatrywała następujące substancje: bedakilina, cicloserinum, rifabutinum, clofaziminum, ethionamide. Spośród nich tylko bedakilina otrzymała negatywną rekomendację Prezesa Agencji.
 - W ramach refundacji wymienionych w obwieszczeniu MZ¹⁰ we wskazaniu gruźlica refundowanych jest łącznie 5 leków. Cztery spośród leków stosowanych w ramach schematów leczenia gruźlicy są refundowane we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji. Obejmuje to refundację apteczną.

W refundacji w ramach programu lekowego i chemioterapii nie znajdują się leki we wskazaniu gruźlica, ani leki stosowane w ramach schematów leczenia gruźlicy i zarejestrowanych we wszystkich wskazaniach na dzień wydania decyzji.

W ramach dostępności leków poza przepisami obwieszczenia MZ dostępnych jest 16 leków wydawanych z przepisu lekarza zgodnych z schematami leczenia gruźlicy, oraz 7 leków dostępnych w ramach lecznictwa zamkniętego.

Leczenie gruźlicy w warunkach szpitalnych jest w pełni refundowane.

3. WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ

- Wielkości populacji kwalifikującej się do leczenia oszacowano na 40 osób rocznie. Terapia pretomanidem trwa 26 tygodni, a więc kończy się w ramach jednego roku - nie występuje zjawisko kumulacji pacjentów. Należy się jednak liczyć z możliwością zwiększania populacji, co może zależeć od zwiększonej migracji ludzi (kontakty z ludnością krajów, gdzie leczenie gruźlicy jest nieprawidłowe).

4. JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH

- Zidentyfikowano niepewności w ocenie leku dot. badania rejestracyjnego Nix-TB, a wynikają z jego jakości: badanie jednoramienne, bez komparatora, nieliczna populacja, czas obserwacji 24 msc po leczeniu, z czego wyniki obejmują tylko 6 msc od rozpoczęcia leczenia. Brak zrandomizowanej grupy kontrolnej uniemożliwia przeprowadzenie analizy porównawczej. Do badania wzięto zbyt małą próbę badanych, aby prawidłowo ocenić bezpieczeństwo, zwłaszcza aby móc zidentyfikować rzadkie zdarzenia niepożądane. Natomiast zbyt krótki czas obserwacji uniemożliwia określenie wystąpienia potencjalnych zdarzeń odległych. Dodatkowo badanie zostało przeprowadzone tylko w jednym kraju, co potencjalnie ogranicza możliwość przeniesienia wyników na polską populację. W badaniu określono punkty końcowe, skupiając się na tych dotyczących wyleczenia, przy czym nie uwzględniono punktów końcowych dotyczących jakości życia. Ze względu na charakter choroby uwagi te jednak mają mniejsze znaczenie, szczególnie brak komparatora, w przypadku gruźlicy XDR nie zaburza istotnie wnioskowania (założenie, że nie istnieje skuteczny reżim postępowania i szansa na samoistną remisję jest niewielka).

5. OCENA SIŁY INTERWENCJI

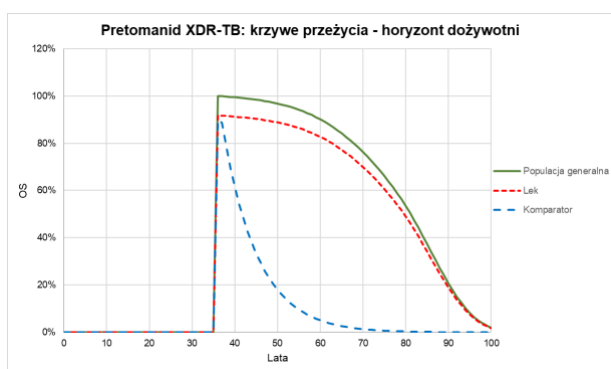
- Wyniki dotyczące badania pokazują, że gruźlicę XDR i MDR można leczyć skutecznie schematem obejmującym trzy leki doustne (pretomanid w skojarzeniu z bedakiliną i linezolidem) przez 26 tygodni. Pomimo tego, że te formy gruźlicy były trudnymi do leczenia stanami, powodzenie leczenia wyniosło 90%, które może być porównywalne do tego uzyskiwanego przy standardowym schemacie leczenia infekcji

¹⁰ <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-21-grudnia-2020-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2021-r> [data dostępu: 18.01.2021]

wrażliwych. Ryzyko nawrotu choroby po leczeniu jest niskie. Wyniki są spójne dla wszystkich podgrup pacjentów w ramach badania (gruźlica XDR i MDR, pacjenci ze współistniejącym zakażeniem HIV i bez).

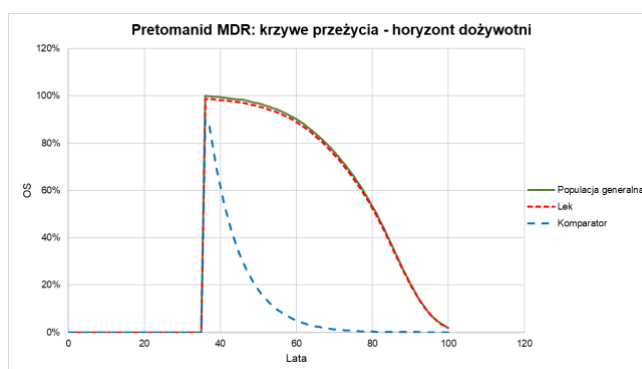
6. OCENA FARMAKOEKONOMICZNA

- Roczny koszt terapii lekiem Pretromanid FGK w skojarzeniu z bedakiliną i linezolidem, zgodnie z dawkowaniem leków opisanym w ChPL, wyniósł [REDAKTOWANO]. Ze względu na to, że terapia pretomanidem trwa 26 tygodni, a więc kończy się w ramach jednego roku koszt całej terapii jest równy kosztowi rocznemu.
- Przyjęto model farmakoekonomiczny na wyleczenie z dożywotnim horyzontem czasowym (dla populacji generalnej), w którym dane wejściowe stanowią dane z badania rejestracyjnego.
- Niezaspokojoną potrzebę zdrowotną (UN) oszacowano jako utracone lata życia spowodowane chorobą, które wyniosły 34,82 lat dla gruźlicy XDR i gruźlicy MDR. Oszacowany inkrementalny efekt zdrowotny w horyzoncie dożywotnim w postaci zyskanych lat życia wyniósł: 31,22 LYG dla gruźlicy XDR i 34,21 LYG dla gruźlicy MDR.



Wykres 1. Krzywa przeżycia w horyzoncie dożywotnim dla gruźlicy XDR leczonej Pretomanidem FGK

Źródło: opracowanie własne.



Wykres 2. Krzywa przeżycia w horyzoncie dożywotnim dla gruźlicy MDR leczonej Pretomanidem FGK

Źródło: opracowanie własne.

Wynik modelu dla gruźlicy MDR: [REDAKTOWANO], a dla gruźlicy XDR: [REDAKTOWANO]

Skuteczne leczenie gruźlicy przerywa łańcuch epidemiczny. [REDAKTOWANO]

- W wyniku wyszukiwania wolnotekstowego, systematycznego i na stronach internetowych agencji HTA nie odnaleziono, ani analiz ekonomicznych, ani rekomendacji refundacyjnych dla ocenianego leku.

7. OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA

- Główne zidentyfikowane niepewności wnioskowania dotyczyły bezpieczeństwa stosowanej terapii – szczególnie uzasadnienie do monitorowania bezpieczeństwa. Niepewność dotyczy szczególnie osób, które nie były rekrutowane do badania z powodu kryteriów wykluczenia. Biorąc pod uwagę znaczenie społeczne choroby, należy liczyć się z możliwością kwalifikacji do leczenia osób, które nie podlegały ocenie w ramach badań klinicznych, a ryzyko działań niepożądanych u tych osób może być większe.
- Wprowadzenie programu lekowego wymaga uwzględnienia w nim dodatkowych leków, skojarzonych i innych antybiotyków dobieranych do indywidualnych schematów leczenia danego pacjenta.

2. Przedmiot analizy

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka, opakowanie	Pretomanid FGK 200 mg tabletki. Opakowanie: - blistery zawierające 14 tabletek, - blistery zawierające 14 x 1 tabletki (dawka pojedyncza), - blistery zawierające 182 tabletek, - blistery zawierające 182 x 1 tabletki (dawka pojedyncza), - butelki plastikowe zawierające 26 tabletek.
Substancja czynna	pretomanid
Oceniane wskazanie	Do stosowania w skojarzeniu z bedakiliną i linezolidem u dorosłych w leczeniu gruźlicy płuc o rozszerzonej oporności na leki (ang. extensively drug resistant, XDR) lub wielolekoopornej (ang. multidrug-resistant, MDR) nietolerującej leczenia lub niereagującej na leczenie.
Pozostałe zarejestrowane wskazania	-
Warunki dopuszczenia do obrotu	Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia warunkowego. Oznacza to, że oczekiwane są dalsze dowody świadczące o korzyści ze stosowania produktu leczniczego. Europejska Agencja Leków dokona, co najmniej raz do roku, przeglądu nowych informacji o tym produkcie leczniczym i w razie konieczności ChPL zostanie zaktualizowana.
Dawkowanie	Zalecana dawka to 200 mg (jedna tabletki) pretomanidu raz na dobę przez 26 tygodni. U pacjentów, u których po 26 tygodniach nie wystąpiła oczekiwana odpowiedź na leczenie można rozważyć wydłużenie czasu trwania leczenia. Każdy przypadek należy rozpatrywać indywidualnie. Pretomanid należy podawać wyłącznie w skojarzeniu z bedakiliną (400 mg raz na dobę przez 2 tygodnie, a następnie 200 mg 3 razy na tydzień [z co najmniej 48-godzinnym odstępem między dawkami] doustnie przez łącznie 26 tygodni) i linezolidem (1200 mg na dobę doustnie przez maksymalnie 26 tygodni).
Droga podania	Podanie doustne. Pretomanid należy przyjmować z pokarmem. Tabletki należy połykać, popijając wodą.
Mechanizm działania	Uważa się, że mechanizm działania pretomanid obejmuje hamowanie syntezy lipidów w ścianie komórkowej w warunkach tlenowych i generowanie reaktywnych form azotu w warunkach beztlenowych. Redukcyjna aktywacja pretomanidu przez nitroreduktazę prątkową zależną od deazaflawiny (F420) jest niezbędna do aktywności w warunkach zarówno tlenowych jak i beztlenowych.
Grupa ATC	J04 J - Leki przeciwnieinfekcyjne stosowane ogólnie J04 - Leki przeciwprątkowe
Status leku sierocego	Status leku sierocego od 29.11.2007 r.
Data dopuszczenia do obrotu	31.07.2020, nr pozwoleń na dopuszczenie do obrotu: EU/1/20/1437/001 EU/1/20/1437/002 EU/1/20/1437/003 EU/1/20/1437/004 EU/1/20/1437/005
Podmiot odpowiedzialny	FGK Representative Service GmbH

Źródło: ChPL Pretomanid FGK https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pretomanid-fgk-epar-product-information_pl.pdf [data dostępu: 05.11.2020]
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu307513> [data dostępu: 06.11.2020]
https://www.ema.europa.eu/en/documents/all-authorised-presentations/pretomanid-fgk-epar-all-authorised-presentations_pl.pdf [data dostępu: 18.01.2021]

3. Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

3.1. Zdefiniowanie stanu klinicznego

3.1.1. Informacje ogólne

Gruźlica jest chorobą zakaźną powodowaną przez prątki z grupy *Mycobacterium tuberculosis complex*. Najczęstszą postacią gruźlicy jest postać płucna, postać pozapłucna może atakować m.in. węzły chłonne, układ moczowo-płciowy, układ kostno-stawowy, ośrodkowy układ nerwowy.¹¹

Prątki (mykobakterie) patogenne dla ludzi obejmują 6 gatunków: *Mycobacterium tuberculosis*, *M. africanum*, *M. bovis* oraz *M. bovis BCG* (szczep atenuowany), *M. microti*, *M. canetti*, *M. caprae*. Prątki zaliczane są do Gram-dodatnich bakterii tlenowych, niewytwarzających przetrwalników, zdolnych do przeżywania w postaci latentnej przez długi okres czasu. Specyficzna budowa ściany komórkowej warunkuje ich kwasooporność oraz zmniejsza przepuszczalność osłon komórkowych dla antybiotyków. Lekooporność warunkują także geny kodujące enzymy hydrolityczne (np. β-laktamazy), czy transportery aktywnie usuwające lek z komórki bakteryjnej, a także mutacje punktowe, insercje i delecje kilku nukleotydów. Wpływ na rozwój lekooporności ma stosowanie leków w monoterapii, zbyt niskie dawki leków, obniżenie biodostępności leków, przerywanie terapii w przypadku poprawy stanu zdrowia lub wystąpienia objawów niepożądanych.^{12, 13, 14}

Tabela 2. Definicje gruźlicy lekoopornej

Typ oporności	Oporność <i>Mycobacterium tuberculosis</i> na lek
multidrug-resistant - MDR	inioniazyd + ryfampicyna
	inioniazyd + ryfampicyna + streptomycyna
	inioniazyd + ryfampicyna + etambutol
	inioniazyd + ryfampicyna + streptomycyna + etambutol
pre-extremely drug-resistant PRE-XDR	MDR + fluorochinolon
	MDR + lek podawany w iniekcji (amikacyna, kanamycyna, kapreomycyna)
extremely drug-resistant XDR	MDR + fluorochinolon + lek podawany w iniekcji (amikacyna, kanamycyna, kapreomycyna)
totallydrug resistant TDR	inioniazyd + ryfampicyna + streptomycyna + etambutol + fluorochinolon + aminoglikozyd + tioamid + cykloseryna + kwas paraaminosalicylowy

Źródło: M. Kozłowska i współpracownicy, Gruźlica lekooporna typu MDR, pre-XDR i XDR w Polsce w latach 2000–2009, *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2011; 79, 4: 278–287

Gruźlica jest chorobą zakaźną, której rozprzestrzenianie się zależy od stopnia odporności populacyjnej. Choroba łatwiej rozprzestrzenia się w społeczeństwach ubogich, niedożywionych, nieszczepionych, w grupach z upośledzoną odpornością (np. HIV). Szacuje się, że jeden chory obficie prątkujący, nie leczony zakaża około 10-15 osób w ciągu roku. Późno wykryty chory zakaża znacznie więcej osób.¹⁵ WHO wskazuje, że bez odpowiedniego leczenia umiera około 45% osób z gruźlicą oraz prawie wszyscy nosiciele wirusa HIV z gruźlicą.¹⁶ Dane historyczne wskazują, że w ciągu 10 lat od rozpoznania zmarło około 70% osób z gruźlicą i dodatnim wynikiem rozmazu oraz około 20% osób z gruźlicą i ujemnym wynikiem rozmazu.¹⁷ Badania przeprowadzone na Tajwanie wykazały, że spośród 29 pacjentów z nieleczoną gruźlicą zmarło 26 (89,7%).¹⁸

Fragmety EPAR (European public assessment report) Pretomanid FGK z zakresu choroby w Załączniku 13.1.

¹¹ Interna Szczeklika, Mały Podręcznik 2019/2020, Medycyna Praktyczna, 2019, s.531-540.

¹² M. Włodarczyk, W. Rudnicka, M. Druszczyńska, Gruźlica – zapomniana choroba, o której warto pamiętać, *Kosmos* 2017,t. 66, nr 2(315), s.313-325

¹³ T. Jagielski, Lekooporność w gruźlicy – aspekty mikrobiologiczne i kliniczne, *Kosmos* 2017,t. 66, nr 1(314), s.41-58

¹⁴ Zalecenia Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc dotyczące rozpoznawania, leczenia i zapobiegania gruźlicy u dorosłych i dzieci, *Pneumonologia i Alergologia Polska* 2013, tom 81, nr 4, strony 323–379

¹⁵ <https://www.gov.pl/web/wsse-poznan/gruzlica> [data dostępu: 13.01.2021]

¹⁶ Tuberculosis, <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis> [data dostępu: 05.11.2020]

¹⁷ Global Tuberculosis Report 2018, WHO, 2018

¹⁸ C-Y Chiang i współpracownicy, Tuberculosis-related deaths without treatment, *Int J Tuberc Lung Dis*, 2009 Dec;13(12):1563-5.

3.1.2. Kryteria populacji docelowej

Zgodnie z ChPL¹⁹ produkt leczniczy Pretomanid FGK jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z bedakiliną i linezolidem u dorosłych w leczeniu gruźlicy płuc o rozszerzonej oporności na leki (ang. extensively drug resistant, XDR) lub wielolekoopornej (ang. multidrug-resistant, MDR) nietolerującej leczenia lub niereagującej na leczenie.

Populacja rzeczywista badania rejestracyjnego obejmowała pacjentów spełniających dodatkowo ściśle określone kryteria kwalifikacji dotyczące m.in.: wieku, wcześniejszych terapii, obciążenia chorobami współistniejącymi i sprawności ogólnej.

Kluczowe kryteria włączenia do badania rejestracyjnego²⁰:

- Masa ciała \geq 35 kg (w lekkiej odzieży i bez butów).
- Chęć i zdolność do uczestniczenia w zaplanowanych wizytach kontrolnych i poddawania się ocenie badania.
- Wyrażenie zgody na wykonanie testu na obecność wirusa HIV (jeśli test na obecność wirusa HIV został wykonany w ciągu 1 miesiąca przed rozpoczęciem badania, nie należy go powtarzać, o ile można dostarczyć dokumentację to potwierdzającą). Jeśli potwierdzono obecność wirusa HIV, powtórne badanie na obecność wirusa HIV nie jest potrzebne, pod warunkiem że dostępna jest dokumentacja w tym zakresie.
- Pacjenci w wieku powyżej 14 roku życia.
- Pacjenci z jedną z następujących chorób gruźlicy płuc:
 - a) XDR-TB z:
 - udokumentowanym dodatnim wynikiem posiewu (dla M. tb.) w ciągu 3 miesięcy przed badaniem przesiewowym lub M. tb. potwierdzone w płwocinie na podstawie testu molekularnego w ciągu 3 miesięcy przed lub w trakcie badania przesiewowego;
 - udokumentowaną opornością na izoniazyd, ryfamycynę, fluorochinolon i preparat do wstrzykiwań w dowolnym czasie lub podczas badań przesiewowych;
 - b) MDR-TB udokumentowaną dodatnimi wynikami posiewów (dla M. tb.) w ciągu 3 miesięcy przed lub w trakcie badania przesiewowego z udokumentowanym brakiem odpowiedzi na leczenie najlepszym dostępnym schematem przez 6 miesięcy lub dłużej przed włączeniem, które w opinii badacza były zgodne z leczeniem;
 - c) MDR-TB udokumentowaną dodatnimi wynikami posiewów (dla M. tb.) w ciągu 3 miesięcy przed lub w trakcie badania przesiewowego, którzy nie są w stanie kontynuować leczenia drugiego rzutu z powodu udokumentowanej nietolerancji na:
 - PAS, etionamid, aminoglikozydy lub fluorochinolony;
 - bieżące leczenie niewymienione powyżej, które w opinii badacza kwalifikuje pacjenta do badania.
- Zdjęcie RTG klatki piersiowej (wykonane w ciągu roku przed badaniem przesiewowym) z gruźlicą płuc.
- Bycie niezdolnym do zajścia w ciążę lub stosowanie skutecznych metod kontroli urodzeń.

Kluczowe kryteria wykluczenia²¹:

- Dowolny stan (tj. niestabilna choroba, taka jak niekontrolowana cukrzyca lub kardiomiopatia, gruźlica pozapłucna wymagająca rozszerzonego leczenia), w przypadku którego udział w badaniu zagroziłby dobru pacjenta lub zapobiegłby, ograniczył lub zmylił określone w protokole oceny.

¹⁹ ChPL Pretomanid FGK https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pretomanid-fgk-epar-product-information_pl.pdf [data dostępu: 05.11.2020]

²⁰ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02333799> [data dostępu: 01.02.2021]

²¹ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02333799> [data dostępu: 01.02.2021]

-
- Nadużywanie alkoholu lub nielegalnych narkotyków, które zagroziłyby bezpieczeństwu pacjentów lub ich zdolności do przestrzegania wszystkich określonych w protokole wizyt i ocen.
 - W ocenie badacza oczekuje się, że pacjent nie przeżyje dłużej niż 12 tygodni.
 - Wynik Karnofsky'ego <50 w ciągu 30 dni przed wejściem do badania.
 - Wskaźnik masy ciała (BMI) <17 kg/m².
 - Historia alergii lub znanej nadwrażliwości na którykolwiek z badanych produktów leczniczych lub substancje pokrewne.
 - Osoby zakażone wirusem HIV z liczbą limfocytów CD4+ ≤ 50 komórek/μl; Dla osób zakażonych wirusem HIV z liczbą limfocytów CD4+ > 50 komórek/μl;
 - a) Obecnie leczony lub będzie musiał rozpocząć terapię antyretrowirusową (ART), która nie jest zgodna z dozwolonymi ART i nie jest uważana za odpowiedniego kandydata do zmiany schematu na ARV, który jest dozwolony. Przykłady dozwolonego leczenia obejmują między innymi następujące:
 - Schemat oparty na newirapinie, składający się z newirapiny w połączeniu z dowolnym NRTI;
 - Schemat leczenia oparty na Lopinawirze / Ritonawirze (Aluvia™) składający się z Lopinawiru / Ritonawiru (Aluvia™) w połączeniu z dowolnymi NRTI;
 - Skojarzenie tenofowiru / lamiwudyny / abakawiru należy rozważyć u pacjentów z prawidłową czynnością nerek w celu wyeliminowania krzyżowej toksyczności idowudyny i linezolidu w wyniku mielosupresji;
 - Alternatywnym schematem, który można rozważyć, jeśli powyższe nie są odpowiednie, jest schemat oparty na inhibitorach potrójnej nukleozydazy odwrotnej transkryptazy (NRTI), składający się z zydowudyny, lamiwudyny i abakawiru, który można ostrożnie stosować. Schematy zawierające zydowudynę należy stosować ze szczególną ostrożnością, ponieważ ziwowudyna i linezolid mogą powodować toksyczne działanie na nerwy obwodowe;
 - Raltegrawir w połączeniu z nukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy (NRTI).
 - b) Nie można zapewnić dwutygodniowej przerwy między rozpoczęciem IMP a rozpoczęciem ART.
 - Osoby, które uczestniczyły w innych badaniach klinicznych z dawkowaniem badanych czynników w ciągu 8 tygodni przed rozpoczęciem badania lub aktualnie uczestniczył w badaniu eksperymentalnym obejmującym leczenie środkami leczniczymi. Osoby, które biorą udział w badaniach obserwacyjnych lub są w okresie kontrolnym badania obejmującego terapię lekową, mogą zostać uwzględnione do włączenia.
 - Znaczna arytmia serca wymagająca leczenia.
 - Pacjenci z następującymi stanami podczas badania przesiewowego:
 - Odstęp QTcF w EKG > 500 ms. Pacjenci z QTcF > 450 muszą zostać omówieni ze sponsorem medycznym przed przystąpieniem do badania.
 - Historia dodatkowych czynników ryzyka (np. niewydolność serca, hipokaliemia, wywiad rodzinny w zakresie zespołu długiego QT);
 - Klinicznie istotne komorowe zaburzenia rytmu;
 - Pacjenci z innymi nieprawidłowościami serca, które mogą narażać ich na arytmię.
 - Kobiety, które mają pozytywny wynik testu ciążyowego podczas badań przesiewowych lub są już w ciąży, karmią piersią lub planują poczęcie dziecka w trakcie badania lub w ciągu 6 miesięcy od zakończenia leczenia. Mężczyźni planujący poczęcie dziecka w trakcie badania lub w ciągu 6 miesięcy od zaprzestania leczenia.

-
- Neuropatia obwodowa 3. lub 4. stopnia według DMID lub osoby z neuropatią stopnia 1 lub 2, która w opinii badacza prawdopodobnie ulegnie progresji / pogorszeniu w trakcie badania.
 - Jednoczesne stosowanie inhibitorów monoaminooksydazy (IMAO) lub wcześniejsze stosowanie w ciągu 2 tygodni od rozpoczęcia leczenia.
 - Jednoczesne stosowanie serotonergicznych leków przeciwdepresyjnych lub wcześniejsze stosowanie w ciągu 3 dni od przydziału leczenia, jeśli Badacz przewiduje potencjalne ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego w połączeniu z linezolidem.
 - Jednoczesne stosowanie jakichkolwiek leków, o których wiadomo, że wydłużają odstęp QTc (w tym między innymi amiodaronu, beprydylu, chlorochiny, chloropromazyny, cyzaprydu, cyklobenzapryny, klarytromycyny, dizopiramidu, dofetylidu, domperidonu, droperydolu, erytromycyny, lewometadyli, mezorydazyna, metadon, pentamidyna, pimozyd, prokainamid, chinidyna, sotalol, sparfloksacyna, tiorydazyna).
 - Jednoczesne stosowanie jakiegokolwiek leku, o którym wiadomo, że wywołuje zahamowanie czynności szpiku kostnego.
 - Stosowanie jakichkolwiek leków lub substancji w ciągu 30 dni przed podaniem, o których wiadomo, że są silnymi inhibitorami lub induktorami enzymów cytochromu P450 (w tym między innymi chinidyny, tyraminy, ketokonazolu, flukonazolu, testosteronu, chininy, gestodenu, metyraponu, fenelzyny, doksorubicyny, troleandomycyny), cyklobenzapryna, erytromycyna, kokaina, furafilina, cymetydyna, dekstrometofan). Wyjątki mogą być uczynione dla osobników, którzy otrzymali 3 dni lub mniej jednego z tych leków lub substancji, jeśli wystąpił okres wypłukiwania przed podaniem IMP równy co najmniej 5 okresom półtrwania tego leku lub substancji.
 - Pacjenci mogli być wcześniej leczeni z powodu DS / MDR-TB (z określonymi wyjątkami dla bedakiliny i / lub linezolidu, pod warunkiem, że leczenie zostanie / zostało przerwane co najmniej 3 dni przed przypisaniem leczenia).
 - Pacjenci nie powinni otrzymywać bedakiliny lub linezolidu dłużej niż przez 2 tygodnie przed włączeniem do badania / pierwszą dawką IMP.
 - Osoby z następującą toksycznością w badaniach przesiewowych:
 - a) stężenie potasu w surowicy poniżej dolnej granicy normy dla laboratorium;
 - b) poziom hemoglobiny stopnia 2 lub wyższy (<8,0 g / dl);
 - c) płytki krwi stopnia 2 lub wyższego (<75 000 / mm³);
 - d) bezwzględna liczba neutrofilii (ANC) <1000 / mm³;
 - e) aminotransferaza asparaginianowa (AST);
 - stopień 3 lub wyższy (> 3,0 x ULN) do wykluczenia;
 - większe niż ULN muszą być omówione i zatwierdzone;
 - f) aminotransferaza alaninowa:
 - stopień 3 lub wyższy (> 3,0 x ULN) do wykluczenia;
 - większe niż ULN muszą zostać omówione i zatwierdzone;
 - g) bilirubina całkowita:
 - stopień 3 lub wyższy ($\geq 2,0 \times$ ULN) lub jeśli $\geq 1,5$ do $2,0 \times$ ULN, gdy towarzyszy mu wzrost w innych testach czynnościowych wątroby (ALT, AST, Alk Phos lub GGT);
 - 1-1,5 x ULN musi zostać omówione i zatwierdzone;
 - h) bilirubina bezpośrednia:
 - większe niż ULN do wykluczenia;

- i) poziom kreatyniny w surowicy ponad 2-krotność górnej granicy normy;
- j) albumina <32 g / l.

PODSUMOWANIE

Wskazanie rejestracyjne pretomanidu (w skojarzeniu z bedakiliną i linezolidem) obejmuje dorosłych pacjentów w leczeniu gruźlicy płuc o rozszerzonej oporności na leki (ang. extensively drug resistant, XDR) lub wielolekoopornej (ang. multidrug-resistant, MDR) nietolerującej leczenia lub niereagującej na leczenie. Natomiast populacje badane w ramach badania stanowiącego podstawę dopuszczenia do obrotu obejmowały pacjentów nieletnich (w wieku 14 lat i więcej), a także ograniczonych pod względem sprawności ogólnej, chorób współistniejących czy stosowanych leków.

W celu umożliwienia bezpośredniego porównania wyników badania klinicznego i wyników RWE (real world evidence) należałoby zapewnić zgodności pomiędzy kryteriami kwalifikacji do badania i populacją objętą wskazaniem rejestracyjnym.

Jednak ze względu na znaczenie społeczne choroby, uzasadnione jednak może być przyjęcie kryteriów kwalifikacji do terapii zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi. Należy liczyć się jednak z mniejszą skutecznością i gorszymi wynikami dotyczącymi bezpieczeństwa (dotyczy monitorowania efektywności klinicznej w ramach rozpatrywanego problemu decyzyjnego).

3.1.3. Ocena obciążenia stanem klinicznym (DALY)

Zgodnie z przygotowanym przez Instytut Miar Zdrowia i Ewaluacji raportem dot. globalnego obciążenia chorobami (GBD, ang. Global Burden of Disease) w 2019 r. wagi niesprawności dla gruźlicy zostały oszacowane w zależności od faz i typów choroby i wynoszą od 0,0 dla utajonego zakażenia gruźlicą do 0,495 dla gruźlicy wielolekoopornej bez rozległej lekooporności z ciężką anemią, gruźlicy wysoce odpornej na leki z ciężką anemią i gruźlicy podatnej na leki z ciężką anemią przy jednoczesnym zakażeniu HIV/AIDS dla każdego z przypadku. Średnie wagi niesprawności dla poszczególnych faz przedstawiono w Tabeli 3.

Tabela 3. Wagi niesprawności w poszczególnych fazach i typach gruźlicy wg GBD 2019 (0 – pełne zdrowie, 1 – zgon)

Faza i typ choroby	Średnia waga niesprawności (95% CI)
Utajone zakażenie gruźlicą (ang. <i>Latent tuberculosis infection</i>)	0 (0-0)
Gruźlica wielolekooporna bez znacznej lekooporności (ang. <i>Multidrug-resistant tuberculosis without extensive drug resistance</i>)	0.333 (0.224-0.454)
HIV / AIDS - gruźlica wielolekooporna bez rozległej lekooporności bez anemii (ang. <i>HIV/AIDS - Multidrug-resistant Tuberculosis without extensive drug resistance without anemia</i>)	0.408 (0.274-0.549)
HIV / AIDS - gruźlica wielolekooporna bez rozległej lekooporności z ciężką anemią (ang. <i>HIV/AIDS - Multidrug-resistant Tuberculosis without extensive drug resistance with severe anemia</i>)	0.495 (0.353-0.64)
HIV / AIDS - gruźlica wielolekooporna bez rozległej lekooporności z umiarkowaną anemią (ang. <i>HIV/AIDS - Multidrug-resistant Tuberculosis without extensive drug resistance with moderate anemia</i>)	0.439 (0.307-0.577)
HIV / AIDS - gruźlica wielolekooporna bez rozległej lekooporności z łagodną anemią (ang. <i>HIV/AIDS - Multidrug-resistant Tuberculosis without extensive drug resistance with mild anemia</i>)	0.411 (0.278-0.551)
Gruźlica silnie lekooporna (ang. <i>Extensively drug-resistant tuberculosis</i>)	0.333 (0.224-0.454)
HIV / AIDS - gruźlica wysoce odporna na leki bez anemii (ang. <i>HIV/AIDS - Extensively drug-resistant Tuberculosis without anemia</i>)	0.408 (0.274-0.549)
HIV / AIDS - gruźlica wysoce odporna na leki z ciężką anemią (ang. <i>HIV/AIDS - Extensively drug-resistant Tuberculosis with severe anemia</i>)	0.495 (0.353-0.64)
HIV / AIDS - gruźlica wysoce odporna na leki z umiarkowaną anemią (ang. <i>HIV/AIDS - Extensively drug-resistant Tuberculosis with moderate anemia</i>)	0.439 (0.307-0.577)

Faza i typ choroby	Średnia waga niesprawności (95% CI)
HIV / AIDS - gruźlica wysoce odporna na leki z łagodną anemią (ang. <i>HIV/AIDS - Extensively drug-resistant Tuberculosis with mild anemia</i>)	0.411 (0.278-0.551)

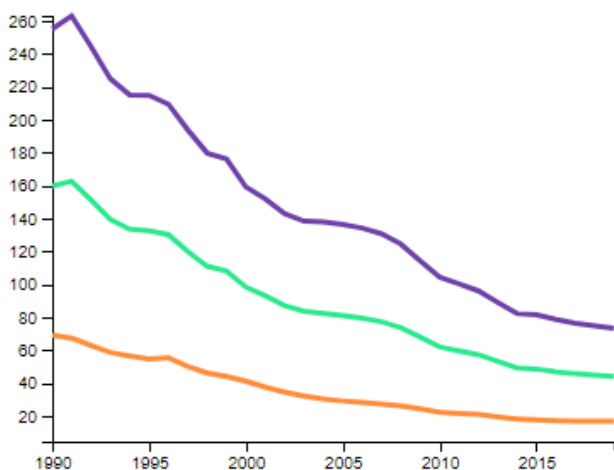
Źródło: GBD 2019.

Przyjmując, że jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia (HRQoL) jest odwrotnością wagi niesprawności stanu zdrowia, użyteczność dla gruźlicy może wynosić od 0,667 dla gruźlicy wielolekoopornej bez znacznej lekooporności, gruźlicy silnie lekoopornej i gruźlicy wrażliwej na leki do 0,505 dla gruźlicy wielolekoopornej bez rozległej lekooporności z ciężką anemią, gruźlicy wysoce odpornej na leki z ciężką anemią i gruźlicy podatnej na leki z ciężką anemią przy jednoczesnym zakażeniu HIV/AIDS dla każdego z przypadku.

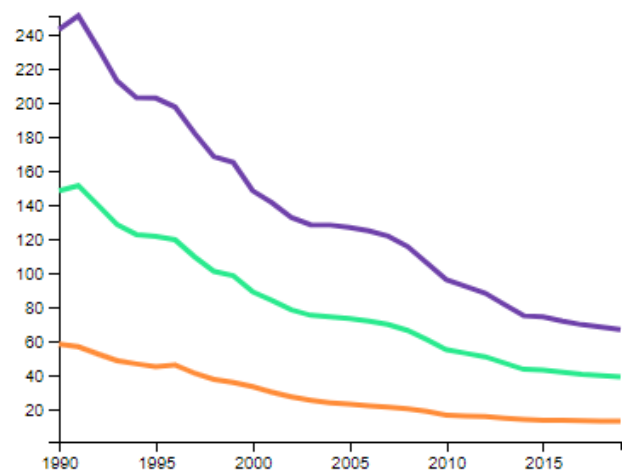
Według danych Global Burden of Disease (GBD) z 2019 r. wskaźniki dla gruźlicy (wszystkich postaci) w Polsce wynoszą:

- Utracone lata życia (YLLs, ang. Years of Life Lost), współczynnik (ang. rate) na 100 tys.:
 - Ogółem: 39,10 (95%CI: 32,00; 47,64) [procent: 0,20 (95%CI: 0,18; 0,21)],
 - Kobiety: 12,98 (95%CI: 10,07; 16,27) [procent: 0,08 (95%CI: 0,08; 0,09)],
 - Mężczyźni: 66,92 (95%CI: 52,70; 83,57) [procent: 0,27 (95%CI: 0,25; 0,28)].
- Lata życia skorygowane niepełnosprawnością (DALY, ang. disability adjusted life-years), współczynnik na 100 tys.:
 - Ogółem: 44,26 (95%CI: 36,71; 53,02) [procent: 0,13 (95%CI: 0,12; 0,15)],
 - Kobiety: 16,90 (95%CI: 13,69; 20,75) [procent: 0,06 (95%CI: 0,05; 0,07)],
 - Mężczyźni: 73,41 (95%CI: 59,30; 91,30) [procent: 0,20 (95%CI: 0,18; 0,22)].

DALYs (Disability-Adjusted Life Years), rate per 100k



YLLs (Years of Life Lost), rate per 100k



Legend

- Poland, Males, All Ages, Tuberculosis
- Poland, Females, All Ages, Tuberculosis
- Poland, Both sexes, All Ages, Tuberculosis

Rysunek 1. DALY oraz YLL z powodu gruźlicy w Polsce w latach 1990 – 2019

Źródło: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool> [data dostępu: 18.01.2021]

3.2. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

W ramach przeglądu wytycznych praktyki klinicznej zidentyfikowano 3 dokumenty dotyczące gruźlicy:

- Standardy Europejskiego Centrum ds. Zapobiegania i Kontroli Chorób (ECDC);
- Komunikat Światowej Organizacji Zdrowia (WHO);
- Podręcznik operacyjny Światowej Organizacji Zdrowia (WHO).

Podsumowanie wytycznych praktyki klinicznej w gruźlicy przedstawiono w Tabeli 4.

Tabela 4. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja	Data	Kraj / Region	Link	Rekomendowane interwencje
ECDC/ERS	2017	Europa	https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/european-union-standards-tuberculosis-care-2017-update	<p>Pacjenci z gruźlicą lub dużym prawdopodobieństwem gruźlicy wywołanej przez organizmy lekooporne (zwłaszcza oporne na ryfampicynę (MDR)/ o rozszerzonej oporności (XDR)) powinni być leczeni przy zastosowaniu indywidualnych schematów leczenia obejmujących leki przeciwgruźlicze drugiej linii i dodatkowe leki przeciwgruźlicze. Schemat leczenia należy dobrać na podstawie potwierdzonych wzorców lekowrażliwości. Schematy empiryczne mogą wywołać dalszą oporność i nie są zalecane, poza przypadkami gruźlicy z ujemnym wynikiem posiewu.</p> <p>Zależnie od wzorca lekowrażliwości należy prowadzić leczenie przy zastosowaniu co najmniej pięciu skutecznych leków przeciwgruźliczych przez co najmniej 20 miesięcy. Jeżeli pacjent spełnia kryteria kwalifikacji do standardowego krótszego schematu leczenia MDR-TB (9-11 miesięcy), można zastosować ten schemat.</p> <p>W leczeniu MDR-TB nie należy podawać pacjentowi żadnych leków o udokumentowanej oporności (w badaniach molekularnych lub fenotypowych DST). Należy więc wykonać badania DST drugiej linii w celu potwierdzenia wzorca lekooporności oraz uzyskania wskazówek co do właściwego wyboru leczenia.</p> <p>W UE/EQG, badania DST dla etambutolu uznaje się za wiarygodne, jeśli są prowadzone w laboratoriach o gwarantowanej jakości. Badanie pirazynamidu można wykonać na drodze badania genotypowego (wykrywanie mutacji pncA) lub fenotypowego (tzn. zautomatyzowanych metod na bazie wzrostu (w fazie płynnej)).</p> <p>Indywidualny schemat leczenia powinien obejmować co najmniej pięć skutecznych leków przeciwgruźliczych w trakcie fazy intensywnej, w tym pirazynamid i cztery podstawowe leki przeciwgruźlicze drugiej linii. Leki należy dobrać w następujący sposób: jeden wybrany z grupy A, jeden z grupy B i co najmniej dwa z grupy C. Jeżeli niemożliwe jest skomponowanie minimalnej liczby pięciu skutecznych leków przeciwgruźliczych z leków zawartych w grupach A do C, można dodać lek z grupy D2 i inne leki z grupy D3, do uzyskania całkowitej liczby pięciu leków. Jeżeli niemożliwe jest zastosowanie pirazynamidu (np. z powodu oporności lub toksyczności), dla wzmocnienia schematu leczenia można wprowadzić dodatkowy lek z grupy C lub D. Całkowita długość leczenia wynosi od 20 do 24 miesięcy, przy czym zalecana faza intensywna trwa 8 miesięcy.</p> <p>U pacjentów z gruźlicą oporną na ryfampicynę lub MDR-TB, którzy nie otrzymywali wcześniej leków drugiej linii i u których wykluczono oporność na fluorochinolony i leki drugiej linii do wstrzykiwań lub uważa się ją za bardzo mało prawdopodobną, zamiast typowego indywidualnego schematu leczenia można zastosować krótszy schemat leczenia MDR-TB zalecany przez WHO, trwający 9-11 miesięcy.</p> <p>W przypadku pacjentów z XDR-TB i pacjentów zakażonych szczepami opornymi na fluorochinolony lub leki drugiej linii do wstrzykiwań konieczne jest zastosowanie nowych leków takich jak bedakwilina i delamanid wraz z lekami o zmienionym przeznaczeniu, takimi jak linezolid i klofazamina oraz lekami drugiej linii, na które szczep M. tuberculosis prawdopodobnie wykaże wrażliwość. W przypadku pacjentów z poważnymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z fluorochinolonami lub lekami drugiej linii do wstrzykiwań również można rozważyć podanie leków nowych i o zmienionym przeznaczeniu.</p> <p>W przypadku zdarzeń niepożądanych po zaleceniu stosowania leków drugiej linii należy postępować zgodnie z międzynarodowymi zaleceniami w celu ograniczenia prawdopodobieństwa utraty skutecznego leku z powodu takich zdarzeń niepożądanych.</p> <p>Zdarzenia niepożądane oraz decyzja o rozpoczęciu, modyfikacji lub przerwaniu schematu leczenia drugiej linii powinny zostać przedyskutowane przez zespół ekspertów (np. „konsylium ds. gruźlicy” lub podobny organ), a nie przez pojedynczych lekarzy, aby zminimalizować możliwość pomyłek i współdzielić odpowiedzialności oraz w celu wymiany doświadczeń i wiedzy. Należy dołożyć wszelkich starań, aby uniknąć rozwoju dodatkowej lekooporności.</p>

Organizacja	Data	Kraj / Region	Link	Rekomendowane interwencje
WHO	2018	Świat	https://www.who.int/tb/publications/2018/rapid_communications_MDR/en/	<p>Leki przeciwgruźlicze zalecane do stosowania w dłuższych okresach terapii gruźlicy MDR obejmują trzy kategorie uwzględniające stosunek skuteczności do bezpieczeństwa, na podstawie najnowszych danych:</p> <p>Grupa A: Leki, które mają być traktowane priorytetowo: lewofloksacyna/moksacyna, bedaquilina i linezolid</p> <p>Grupa B: Leki, które mają być dodane następnie: klofazymina, cykloseryna/teryzidon</p> <p>Grupa C: Leki, które mają być dodane w celu uzupełnienia schematów oraz w przypadku, gdy nie mogą być stosowane środki z grup A i B: etambutol, delamanid, pirazinamid, imipenem-cilastatyna, meropenem, amikacyna (streptomycyna), etionamid/prothionamid, kwas p-aminosalicylowy;</p> <p>Nie zaleca się stosowania kanamycyny i kapreomycyny, ze względu na zwiększone ryzyko niepowodzenia leczenia i nawrotu związanego z ich stosowaniem w dłuższych schematach MDR-TB.</p>
WHO	2020	Świat	https://www.who.int/publications/item/9789240006997	<p>Stosowane schematy leczenia MDR-TB</p> <ul style="list-style-type: none"> Schemat dla TB odpornej na izoniazyd: 6 (H)REZ-Lfx (6-miesięczny schemat leczenia składający się z rifampicyny, etambutolu, pirazinamidu, lewofloksacyny. Isoniazyd może być dodany w przypadku stosowania 4-lekowego FDC (HREZ).- Krótszy schemat leczenia MDR/RR-TB: 4-6 Bdq(6 m)-Lfx/Mfx-Cfz-Z-E-Hh-Eto / 5 Lfx/Mfx-Cfz-Z-E (krótszy schemat leczenia z podawaną doustnie bedaquiliną). Krótszy schemat leczenia gruźlicy MDR/RR-TB z opornością na chinolon: 6-9 Bdq-Pa-Lzd (6-9 miesięczny schemat leczenia składający się z bedaquiliny, preomanidu i linezolidu - schemat BPaL). Dłuższy schemat leczenia MDR/RR-TB: 18 Bdq(6 m)-Lfx/Mfx-Lzd-Cfz (18-miesięczny schemat leczenia składający się z bedakiliny przez pierwsze 6 miesięcy i lewofloksacyny lub moksyfloksacyny, linezolidu, klofazyminy przez 18 miesięcy). <p>Schemat leczenia BPaL 6-9 mies. może być stosowany w badaniach operacyjnych u pacjentów z gruźlicą wielolekooporną (MDR-TB) z opornością na fluorochinolony, które a bo nie stosowały wcześniej bedakiliny i linezolidu lub nie stosowały ich dłużej niż przez 2 tygodnie (Zalecenie 4.1.)</p>

Źródło: Standardy Unii Europejskiej dotyczące opieki nad chorymi na gruźlicę - aktualizacja 2017, <https://www.ecdc.europa.eu/> [data dostępu: 14.12.2020];

WHO Rapid Communication: Key changes to treatment of multidrug- and rifampicin-resistant tuberculosis (MDR/RR-TB), 2018;

WHO Operational Handbook on Tuberculosis, Module 4: Treatment - Drug-Resistant Tuberculosis Treatment. 2020

PODSUMOWANIE

- Zastosowanie leku pretomanid w schemacie BPaL zostało uwzględnione w wytycznych WHO 2020 zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem.
- Ze względu na możliwość wyboru różnych schematów leczenia (Podrozdział 3.4) – brak możliwości określenia jednego komparatora.

3.3. Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT

Produkt leczniczy Pretomanid FGK nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT, natomiast rekomendacje Agencji od roku 2015 dotyczące rozpatrywanego wskazania: gruźlica przedstawiono w Tabela 5.

Tabela 5. Rekomendacje Agencji dotyczące rozpatrywanego wskazania

Nr zlecenia	Dokument i data wydania	Wskazanie	Źródło	Stanowiska RK/RP oraz rekomendacje prezesa AOTM/AOTMiT
bedakilina				
57/2015	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 87/2015 z dnia 1 czerwca 2015 roku	W ramach programu lekowego: leczenie wielolekoopomnej gruźlicy płuc z zastosowaniem bedakiliny (ICD-10: A15)	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/057/SRP/U_17_196_150601_stanowisko_87_Sirturo_w_ref.pdf	Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Sirturo (bedakilina), 100 mg, 188 tabl., kod EAN: 5909991140984 we wskazaniu zgodnym z kryteriami włączenia do programu lekowego: leczenie wielolekoopomnej gruźlicy płuc z zastosowaniem bedakiliny (ICD-10: A15).
	Rekomendacja nr 50/2015 z dnia 1 czerwca 2015 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji	W ramach programu lekowego: leczenie wielolekoopomnej gruźlicy płuc z zastosowaniem bedakiliny (ICD-10: A15)	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/057/REK/RP_50_2015_Sirturo.pdf	Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Sirturo (bedakilina), 100 mg, 188 tabl., kod EAN: 5909991140984 stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie wielolekoopomnej gruźlicy płuc z zastosowaniem bedakiliny (ICD-10 A15)”, z poziomem odpłatności dla pacjenta bezpłatnie, w ramach nowej grupy limitowej.
cicloserinum				
28/2018	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 51/2018 z dnia 14 maja 2018 roku	We wskazaniach: gruźlica płuc wielolekooporna, mykobakterioza płuc, mykobakterioza dróg rodnych	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/028/SRP/U_18_156_180514_stanowisko_51_Cicloserina_import_docelowy.pdf	Rada Przejrzystości uważa za zasadne wydawanie zgód na refundację leku Cicloserina (cicloserinum), kapsułki twarde á 250 mg, we wskazaniach: gruźlica płuc wielolekooporna, mykobakterioza płuc, mykobakterioza dróg rodnych.
	Rekomendacja nr 50/2018 z dnia 16 maja 2018 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji	We wskazaniach: gruźlica płuc wielolekooporna, mykobakterioza płuc, mykobakterioza dróg rodnych.	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/028/REK/RP_50_2018_Cicloserina.pdf	Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Cicloserina (cicloserinum) we wskazaniach: gruźlica płuc wielolekooporna, mykobakterioza płuc, mykobakterioza dróg rodnych.
rifabutinum				
32/2018	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 50/2018 z dnia 14 maja 2018 roku	We wskazaniach: gruźlica wielolekooporna, mykobakterioza płuc, mykobakterioza dróg rodnych.	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/032/SRP/U_18_155_180514_stanowisko_50_Mycobutin_import_docelowy.pdf	Rada Przejrzystości uważa za zasadne wydawanie zgód na refundację leku Mycobutin (rifabutinum), kapsułki á 150 mg, we wskazaniach: gruźlica wielolekooporna, mykobakterioza płuc, mykobakterioza dróg rodnych.
	Rekomendacja nr 49/2018 z dnia 16 maja 2018 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji	We wskazaniu: gruźlica płuc wielolekooporna, mykobakterioza płuc oraz 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.
clofaziminum				
63/2018	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 47/2018 z dnia 7 maja 2018 roku	We wskazaniu: gruźlica płuc wielolekooporna, mykobakterioza płuc oraz mykobakterioza dróg rodnych.	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/063/SRP/U_17_151_180507_stanowisko_47_Lamprene_import.pdf	Rada Przejrzystości uważa za zasadne wydawanie zgód na refundację leku Lamprene (clofaziminum) 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 r. Prezesa Agencji	We wskazaniu: gruźlica płuc wielolekooporna, mykobakterioza płuc	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 (clofaziminum) we wskazaniu gruźlica płuc wielolekooporna. Prezes Agencji nie rekomenduje

Nr zlecenia	Dokument i data wydania	Wskazanie	Źródło	Stanowiska RK/RP oraz rekomendacje prezesa AOTM/AOTMiT
	Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji	oraz mykobakterioza dróg rodnych.		wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Lamprene (clofaziminum) we wskazaniu: mykobakterioza płuc oraz mykobakterioza dróg rodnych.
ethionamide				
185/2018	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 108/2018 z dnia 29 października 2018 roku	We wskazaniach: gruźlica płuc wielolekooporna, mykobakterioza płuc	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/185/SRP/U_40_402_181029_stanowisko_108_TRECATOR_import.pdf	Rada Przejrzystości uważa za zasadne wydawanie zgód na refundację leku Trecator (ethionamide), tabletki à 250 mg, we wskazaniu gruźlica płuc wielolekooporna, oraz niezasadne we wskazaniu: mykobakterioza płuc.
	Rekomendacja nr 106/2018 z dnia 6 listopada 2018 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji	We wskazaniu: gruźlica płuc wielolekooporna oraz 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 wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Trecator we wskazaniu: mykobakterioza płuc.

Źródło: opracowanie własne.

3.4. Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce

Schematy leczenia gruźlicy wielolekoopornej początkowo stosuje się parenteralnie kanamycynę lub amikacynę, lub kapreomycynę, lub fluorochinolonami III lub IV generacji (np. moksyflokscyną, lewoflokscyną) wraz z lekami z grupy 4 lub z grupy 1, lub z grupy 5, w zależności od lekowrażliwości szczepu.

Leki stosowane w leczeniu gruźlicy są podzielone na 5 grup:

- grupa 1 – podstawowe leki doustne: izoniazyd, ryfampicyna, etambutol, pirazynamid i ryfabutylna o działaniu bakteriobójczym (wyj. etambutol);
- grupa 2 – leki w postaci iniekcji: streptomycyna, kanamycyna, amikacyna, kapreomycyna,
- grupa 3 – fluorochinolony: lewoflokscyna, moksyflokscyna, gatyflokscyna i oflokscyna,
- grupa 4 – uzupełniające, doustne leki bakteriostatyczne: etionamid, protionamid, cykloseryna, teryzyd, kwas p-aminosalicylowy i jego sól sodowa,
- grupa 5 – leki o ograniczonych danych odnośnie skuteczności i/lub długotrwałego bezpieczeństwa stosowania w leczeniu gruźlicy lekoopornej: bedakilina, delamanid, linezolid, klofazymina, amoksycylina/kwas klawulanowy, imipenem/cilastatyna, meropenem, wysokie dawki izoniazylu, tioacetazon, klarytromycyna²²

W przypadkach XDR może się zdarzyć sytuacja braku możliwości zastosowania jakiegokolwiek dostępnego leku.

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

Według Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2020 r.²³ w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2021 r. we wskazaniu: gruźlica, refundowane są następujące substancje czynne:

- w refundacji aptecznej:
 - Ethambutoli hydrochloridum,
 - Ofloxacinum,
 - Pyrazinamidum,

²² A. Dadej i współpr., Bedakwilina i delamanid – nowe leki w leczeniu gruźlicy wielolekoopornej, Farm Współ 2016; 9: 202-209

²³ <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-21-grudnia-2020-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2021-r> [data dostępu: 18.01.2021]

- Rifampicinum,
- Rifampicinum + Isoniazidum,
- w ramach programu lekowego: brak,
- w ramach chemioterapii: brak.

Według Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2020 r.²⁴ w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2021 r. we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, a jednocześnie stosowane w schematach leczenia gruźlicy (Podrozdział 3.4), refundowane są następujące substancje czynne:

- w refundacji aptecznej:
 - Ofloxacinum,
 - Amoxicillinum,
 - Amoxicillinum + Acidum clavulanicum,
 - Clarithromycinum,
- w ramach programu lekowego: brak,
- w ramach chemioterapii: brak.

Gruźlica podlega obowiązkowemu leczeniu w warunkach szpitalnych. Także, osoby, które miały styczność z chorymi na gruźlicę płuc w okresie prątkowania, podlegają nadzorowi epidemiologicznemu, badaniu klinicznemu, badaniom diagnostycznym, a także w razie potrzeby, profilaktycznemu stosowaniu leków.²⁵ Leczenie gruźlicy w warunkach szpitalnych jest w pełni refundowane, wartość punktową hospitalizacji przedstawia Tabela 6. Rozliczenie świadczeń za zgodą płatnika odbywa się po wyrażeniu indywidualnej na to zgody dyrektora oddziału wojewódzkiego NFZ. Nie stosuje się metody rozliczania udzielonych świadczeń do rozliczania kosztów produktów leczniczych w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2001 r. - Prawo farmaceutyczne.

Tabela 6. Produkty rozliczeniowe dedykowane leczeniu gruźlicy

Kod grupy	Kod produktu	Nazwa grupy	Wartość punktowa - hospitalizacja	Uwagi
D20	5.51.01.0004020	Gruźlica	1 839	-
-	5.52.01.0000811	Gruźlica - leczenie długoterminowe	328	Za osobodzień
-	5.52.01.0001459	Gruźlica wielolekooporna - leczenie długoterminowe	543	Za osobodzień
-	5.52.01.0001363	Rozliczenie za zgodą płatnika	1	- ostateczna wartość punktowa równa jest wartości wskazanej w zgodzie płatnika - nie można łączyć z innymi produktami
-	5.52.01.0001364	Przymusowa hospitalizacja zgodnie z art. 34 ustawy z dnia 5 grudnia 2008 r. o zapobieganiu oraz zwalczaniu zakażeń i chorób zakaźnych u ludzi	2596	wymagane wskazanie rozpoznania zasadniczego zgodnie z art. 34 ustawy z dnia 5 grudnia 2008 r. o zapobieganiu oraz zwalczaniu zakażeń i chorób zakaźnych u ludzi (Dz.U. z 2020 r. poz. 1845, z późn. zm.)

Źródło: Załącznik 1a do Zarządzenia Nr 4/2021/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 05.01.2021 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne - świadczenia wysokospecjalistyczne.

Załącznik 1b do Zarządzenia Nr 14/2021/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 21.01.2021 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne - świadczenia wysokospecjalistyczne.

²⁴ <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-21-grudnia-2020-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2021-r> [data dostępu: 18.01.2021]

²⁵ Ustawa z dnia 5 grudnia 2008 r. o zapobieganiu oraz zwalczaniu zakażeń i chorób zakaźnych u ludzi (Dz.U.2020.1845 t.j. z dnia 2020.10.20) <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20200001845/U/D20201845Lj.pdf> [data dostępu: 05.02.2021]

3.4.2. Dostępność opcji finansowania nieuwzględnionych w obwieszczeniu MZ

W Urzędowym Wykazie Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, według stanu na dzień 1 stycznia 2020 r.²⁶ odnaleziono w ramach leków stosowanych w schematach leczenia gruźlicy (Podrozdział 3.4) i:

- wydawanych bez przepisu lekarza (OTC): brak
- wydawanych z przepisu lekarza (Rp):
 - Ethambutoli hydrochloridum,
 - Ofloxacinum,
 - Pyrazinamidum,
 - Rifampicinum,
 - Rifampicinum + Isoniazidum,
 - Isoniazidum,
 - Streptomycinum,
 - Amikacinum,
 - Levofloxacinum,
 - Moxifloxacinum,
 - Linezolidum,
 - Amoxicillinum,
 - Amoxicillinum + Acidum clavulanicum,
 - Imipenemum + Cilastatinum,
 - Meropenemum,
 - Clarithromycinum.
- wydawanych z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania (Rpz): brak
- wydawanych z przepisu lekarza, zawierających środki odurzające lub substancje psychotropowe (Rpw): brak
- stosowanych w lecznictwie zamkniętym (Lz):
 - Amikacinum,
 - Levofloxacinum,
 - Linezolidum,
 - Imipenemum + Cilastatinum,
 - Meropenemum,
 - Clarithromycinum.

PODSUMOWANIE:

W ramach refundacji wymienionych w obwieszczeniu MZ we wskazaniu gruźlica refundowanych jest łącznie 5 leków. Cztery spośród leków stosowanych w ramach schematów leczenia gruźlicy są refundowane we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji. Obejmuje to refundację apteczną.

W refundacji w ramach programu lekowego i chemioterapii nie znajdują się leki we wskazaniu gruźlica, ani leki stosowane w ramach schematów leczenia gruźlicy i zarejestrowanych we wszystkich wskazaniach na dzień wydania decyzji.

²⁶ <http://bip.urpl.gov.pl/sites/default/files/zalaczniki/Wykaz%202020%20Zalacznik%20Nr%201.pdf> [data dostępu: 19.01.2021]

W ramach dostępności leków poza przepisami obwieszczenia MZ dostępnych jest 16 leków wydawanych z przepisu lekarza zgodnych z schematami leczenia gruźlicy, oraz 7 leków dostępnych w ramach lecznictwa zamkniętego (Tabela 7).

Leczenie gruźlicy w warunkach szpitalnych jest w pełni refundowane.

Tabela 7. Podsumowanie dostępności w Polsce leków stosowanych w schematach leczenia gruźlicy

Leki stosowane w schematach leczenia gruźlicy		Ustawa Refundacyjna		Urzędowy Wykaz Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej	
nazwa	nazwa łacińska	we wskazaniu gruźlica	we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	z przepisu lekarza (Rp)	lecznictwo zamknięte (Lz)
izoniazyd	<i>Isoniazidum</i>	tak		tak	
ryfampicyna	<i>Rifampicinum</i>	tak		tak	
etambutol	<i>Ethambutolum</i>	tak		tak	
pirazynamid	<i>Pyrazinamidum</i>	tak		tak	
ryfabutyna	<i>Rifabutin</i>				
streptomycyna	<i>Streptomycinum</i>			tak	
kanamycyna	<i>Kanamycinum</i>				
amikacyna	<i>Amikacinum</i>			tak	tak
kapreomycyna	<i>Capreomycinum</i>				
lewofloksacyna	<i>Levofloxacinum</i>			tak	tak
moksyfloksacyna	<i>Moxifloxacinum</i>			tak	
gatifloksacyna	<i>Gatifloxacin/Gatifloksacyna</i>				
ofloksacyna	<i>Ofloxacinum</i>	tak	tak	tak	
etionamid	<i>Ethionamidum</i>				
protionamid	<i>Protionamidum</i>				
cykloseryna	<i>Cycloserinum</i>				
teryzyd	<i>Terizidonium</i>				
kwas p-aminosalicylowy	<i>4-aminosalicylic acid/ para-aminosalicylic acid (PAS)</i>				
bedakwilina	<i>Bedaquilinum</i>				
delamanid	<i>Delamanidum</i>				
linezolid	<i>Linezolidum</i>			tak	tak
klofazymina	<i>Clofaziminum</i>				
amoksycylina	<i>Amoxicillinum</i>		tak	tak	
kwas klawulanowy	<i>Acidum clavulanicum</i>		tak	tak	
imipenem	<i>Imipenemum</i>			tak	tak
cilastatyna	<i>Cilastatinum</i>			tak	tak
meropenem	<i>Meropenemum</i>			tak	tak
tioacetazon	<i>Thioazetazon/ Amitiozon/ Amithiozone</i>				
klarytromycyna	<i>Clarithromycinum</i>		tak	tak	tak

Źródło: opracowanie własne na podstawie:

<https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-21-grudnia-2020-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2021-r> [data dostępu: 21.01.2021]

<http://bip.urpl.gov.pl/sites/default/files/zalaczniki/Wykaz%202020%20Zalacznik%20Nr%201.pdf> [data dostępu: 21.01.2021]

3.5. Podsumowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Gruźlica jest chorobą zakaźną. Przenosi się z człowieka na człowieka poprzez wdychanie zainfekowanych kropelek unoszących się w powietrzu, powstających w wyniku kichania i kaszlu. Rozprzestrzenianie się szczepów opornych stanowi istotne zagrożenie dla zdrowia publicznego. Objawy choroby są zmienne i nie u wszystkich zakażonych pacjentów choroba rozwija się. Tkanki objęte procesem chorobowym podlegają martwicy i nieodwracalnemu zniszczeniu. Zmiany najczęściej występują w płucach (gruźlica płuc), ale mogą obejmować także ośrodkowy układ nerwowy (zapalenie opon mózgowych), układ limfatyczny, układ moczowo-płciowy, kości i stawy. Gruźlica jest stanem zagrażającym życiu.

Obecnie pacjenci z gruźlicą są leczeni przy zastosowaniu indywidualnych schematów leczenia w których wykorzystywanych jest kilka leków jednocześnie przez okres wielu miesięcy. Częstym problemem klinicznym jest

współpraca z pacjentem i nieprzestrzeganie reżimu leczenia zakładającego konieczność wielomiesięcznego przyjmowania wielu leków.

Odpowiedzią na niezaspokojoną potrzebę zdrowotną pacjentów z gruźlicą MDR i XDR mogłyby być zwiększenie skuteczności leczenia oraz zastosowanie znacznie krótszego i prostszego schematu leczenia.

Szacowana utrata lat życia w pełnym zdrowiu (YLLs) w związku z gruźlicą (współczynnik na 100 tys.) wynosi: 39,10. Lata życia skorygowane niepełnosprawnością (DALYs) w związku z gruźlicą (współczynnik na 100 tys.) wynoszą: 44,26.

4. Wielkość populacji docelowej

4.1. Szacowanie wielkości populacji

Analiza ponad 11 tys. chorych na gruźlicę w Polsce w latach 2000-2009 wykazała, że ok. 2,1% wyhodowanych szczepów jest wielolekoopornych (MDR), z czego 12,1% to szczepy pre-XDR, a 6,4% - XDR.²⁷

Dane Głównego Inspektoratu Sanitarnego wskazują, że w 2017 r. zarejestrowano 5 499 zachorowań na gruźlicę, przy czym w 5 264 przypadkach była to postać płucna (95,7% zachorowań). Przypadki gruźlicy płuc stanowiły 95,7% wszystkich zachorowań. U 207 pacjentów stwierdzono oporność szczepu na co najmniej 1 lek przeciwprątkowy, a u 36 osób gruźlicę wielolekooporną.²⁸ Analogiczne dane dla 2019 wskazują, że zarejestrowano 5 321 przypadków gruźlicy, w tym 102 przypadki odporne na 1 lek przeciwprątkowy oraz 43 szczepy wielolekooporne. Przypadki gruźlicy wielolekoopornej stanowią zatem poniżej 1% nowo rejestrowanych przypadków.²⁹

Szacunkowa liczba pacjentów dotkniętych gruźlicą dotyka około 2 na 10 000 osób w Unii Europejskiej, co w momencie oznaczenia odpowiadało łącznie około 100 000 osób. Oznaczenie liczby pacjentów dotkniętych chorobą szacuje się i ocenia na podstawie danych z Unii Europejskiej (UE 27), Norwegii, Islandii i Liechtensteinu. Stanowi to populację 498 000 000 (Eurostat 2006).³⁰

Współczynnik chorobowości gruźlicy na świecie, zgodnie z danymi opublikowanymi przez portal Orphanet, jest równy 1-5/10 000.³¹

Rozprzestrzenianiu się gruźlicy wielolekoopornej na świecie sprzyja imigracja ludności głównie z krajów rozwijających się oraz transmisja w tak zwanych populacjach zamkniętych, do których należą więźniowie, bezdomni, pensjonariusze domów opieki społecznej oraz chorzy zakażeni wirusem HIV.³² W szczególności kwestia ta wydaje się ważna wobec ruchów migracyjnych ludności ukraińskiej, w której to populacji częstość występowania gruźlicy o różnym stopniu lekooporności, w tym XDR jest dość wysoka.³³

W ramach NFZ świadczenia związane z leczeniem gruźlicy są rozliczane w ramach następujących produktów:

- 5.51.01.0004020 – Gruźlica, grupa JGP - D20;
- 5.52.01.0000811 - Gruźlica – leczenie długoterminowe;
- 5.52.01.0001459 - Gruźlica wielolekooporna, mykobakteriozy – leczenie długoterminowe.

Tabela 8. Liczba pacjentów dla których w latach 2015-2019 sprawozdano świadczenia związane z leczeniem gruźlicy.

Produkt rozliczeniowy	2015	2016	2017	2018	2019
D20 - GRUŻLICA	1 328	1 095	989	875	896
GRUŻLICA - LECZENIE DŁUGOTERMINOWE	5 919	5 791	5 319	5 245	4 926
GRUŻLICA WIELOLEKOOPORNA, MYKOBAKTERIOZY - LECZENIE DŁUGOTERMINOWE	274	250	270	132	96

Źródło: Statystyka NFZ, <https://statystyki.nfz.gov.pl/> [data dostępu: 05.11.2020]

Dane NFZ mogą przedstawiać pewne niedoszacowanie w raportowaniu oraz, że wskazywać, że nie wszyscy pacjenci zostali zakwalifikowani do ocenianego leczenia.

²⁷ M. Kosińska i współpr., Gruźlica lekooporna typu MDR, pre-XDR i XDR w Polsce w latach 2000–2009, *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2011; 79, 4: 278–287

²⁸ Stan Sanitarny Kraju w roku 2017, Główny Inspektorat Sanitarny, Warszawa 2018 <https://www.gov.pl/web/gis/raport---stan-sanitarny-kraju> [data dostępu: 21.01.2021]

²⁹ Stan Sanitarny Kraju w roku 2019, Główny Inspektorat Sanitarny, Warszawa 2020 <https://www.gov.pl/web/gis/raport---stan-sanitarny-kraju> [data dostępu: 21.01.2021]

³⁰ <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu307513> [data dostępu: 06.11.2020]

³¹ [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=863&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=tuberculosis&Disease_Disease_Search_disease_Type=Pat&Disease\(s\)/group%20of%20diseases=Tuberculosis&title=Tuberculosis&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=863&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=tuberculosis&Disease_Disease_Search_disease_Type=Pat&Disease(s)/group%20of%20diseases=Tuberculosis&title=Tuberculosis&search=Disease_Search_Simple) [data dostępu: 18.01.2021]

³² M. Kosińska i współpr., Gruźlica lekooporna typu MDR, pre-XDR i XDR w Polsce w latach 2000–2009, *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2011; 79, 4: 278–287

³³ Opracowanie AOTMiT nr OT.4311.36.2018

4.2. Podsumowanie szacowania populacji

Na podstawie liczby osób chorujących na gruźlicę wielolekooporną przedstawionych w danych Głównego Inspektoratu Sanitarnego z roku 2017 i 2019 (odpowiednio dla tych lat: 36 i 43 osób) oszacowano wielkość populacji na ok. 40 osób rocznie. Na tej podstawie oraz ze względu na to, że terapia pretomanidem trwa 26 tygodni, a więc kończy się w ramach jednego roku, nie występuje zjawisko kumulacji pacjentów. Ze względu na zwiększającą się migrację ludzi (pracownicy czasowi z terenów, gdzie TB występuje często i/lub jej leczenie jest nieprawidłowe) należy liczyć się z możliwością zwiększenia populacji.

5. Jakość dowodów naukowych

5.1. Opis badań rejestracyjnych leku

Poniżej przedstawiono charakterystykę badania rejestracyjnego, stanowiącego podstawę dopuszczenia do obrotu dla pretomanidu (Tabela 9).

Tabela 9. Skrócowa charakterystyka badań rejestracyjnych, stanowiących podstawę dopuszczenia do obrotu pretonamidu

Badanie	URL (clinicaltrials.gov)	Źródło finansowania	Typ badania	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe	Kryteria włączenia/wyłączenia	Liczebność	Interwencja	Długość obserwacji
NCT02333799 Conradie 2020, Nix-TB	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NC/T02333799	Global Alliance for TB Drug Development (TB Alliance)	- badanie wieloośrodkowe (3 ośrodki) - jednoramiennne	- metoda otwartej próby z pacjentami z gruźlicą płuc o rozszerzonej oporności na leki (ang. extensively drug resistant, XDR) lub wielolekoopornej (ang. multidrug-resistant, MDR) nietolerujące j leczenia lub niereagujące j na leczenie	- pacjenci z gruźlicą płuc	<u>Pierwszorzędowy:</u> - częstość występowania niepowodzenia bakteriologicznego, nawrotu lub niepowodzenia klinicznego w okresie obserwacji do 6 miesięcy po zakończeniu leczenia <u>Pozostałe (wybrane):</u> - czas do zmiany posiewu plwociny na status ujemny w okresie leczenia - odsetek badanych z konwersją plwociny do statusu negatywnego - częstość występowania zdarzeń	<u>Kryteria włączenia:</u> - wiek 14 lat i więcej - gruźlica płuc XDR-TB lub MDR-TB udokumentowana na posiewie lub w teście molekularnym w ciągu 3 miesięcy przed badaniem przesiewowym z lekoopornością udokumentowaną testami fenotypowymi lub genotypowymi, w przypadkach MDR-TB udokumentowany brak odpowiedzi na leczenie dostępnym schematem 6 miesięcy lub więcej przed włączeniem do badania lub niemożność kontynuowania schematu leczenia drugiej linii z powodu	109, w tym 57 mężczyzn (52,3%) i 52 kobiety (47,7%)	bedakilina, 400 mg raz dziennie przez 2 tygodnie, a następnie 200 mg 3 razy w tygodniu przez 24 tygodnie + pretomanid 200 mg dziennie przez 26 tygodni + linezolid 1200 mg na dobę do 26 tygodni (z dostosowaniem dawki w zależności od tolerancji lub toksyczności) Całkowitą dawkę dobową linezolidu 1200 mg zmieniono	- okres obserwacji : 26 tygodni codziennego doustnego leczenia z opcją przedłużenia czasu leczenia do 39 tygodni u uczestników z dodatnim wynikiem posiewu w 16. tygodniu

Badanie	URL (clinicaltrials.gov)	Źródło finansowania	Typ badania	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe	Kryteria włączenia/wyłączenia	Liczebność	Interwencja	Długość obserwacji
						niepożądanych związanych z leczeniem (TEAE - treatment-emergent adverse events) przedstawionych wg częstości występowania i ciężkości, prowadzących do zgonu - czas do dodatniego posiewu płwociny	udokumentowanej nietolerancji leku - możliwość włączenia osób zakażonych wirusem HIV z liczbą CD4 +> 50 komórek/μl przy zastosowaniu odpowiedniego leczenia przeciwretrowirusowego <u>Kryteria wykluczenia:</u> - uczestnicy z wyjściową neuropatią obwodową stopnia 3 lub 4		z 600 mg dwa razy na dobę do 1200 mg raz na dobę w trakcie badania, aby ocenić przede wszystkim, czy pojedyncza dawka dobową zmniejszyłaby ekspozycję powyżej potencjalnego progu toksyczności syntezy białek mitochondrialnych	

Źródło: opracowanie własne na podstawie <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02333799> [data dostępu: 18.01.2021]

Wyszukiwanie badań w toku przeprowadzono w dniu 03.02.2021 r. na stronie www.clinicaltrials.gov z użyciem terminu „pretomanid”. Wyszukiwanie ograniczono do badań ze statusem: „not yet recruiting”, „recruiting”, „enrolling by invitation”, „active, not recruiting”, „terminated”. Wyniki przedstawia Tabela 10.

Tabela 10. Wyniki wyszukiwania badań oceniających pretomanid w rejestrze National Institutes of Health – clinicaltrials.gov

Nr identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/Cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
NCT04179500 https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04179500?term=pretomanid&recrs=abdfh&draw=4&rank=1	A Phase 1 Trial to Evaluate the Male Reproductive Safety of 26-weeks Dosing of Once Daily 200mg Pretomanid in Healthy Volunteers	Metodyka: badanie jednoramienne I fazy, bez zaślepienia (open-label) Cel: wykluczenie klinicznie istotnych, ciężkich działań niepożądanych związanych z czynnością jąder u zdrowych ochotników otrzymujących doustnie pretomanid (200 mg) raz dziennie przez 26 tygodni.	Data rozpoczęcia: kwiecień 2020 Data zakończenia: styczeń 2021 Sponsor: Global Alliance for TB Drug Development Liczba uczestników: 24 Status: jeszcze nie rekrutuje
NCT03896750 https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03896750?term=pretomanid&recrs=abdfh&draw=4&rank=2	A Phase I, Open-Label, Single-Dose Study to Evaluate the Pharmacokinetics and Safety of Pretomanid in Subjects With Renal Impairment Compared to Subjects With Normal Renal Function	Metodyka: badanie sekwencyjne fazy I, otwarte (open-label) Cel: ocena farmakokinetyki i bezpieczeństwa pretomanidu u pacjentów z niewydolnością nerek w porównaniu z osobami z prawidłową czynnością nerek	Data rozpoczęcia: 1 sierpnia 2019 r. Data zakończenia: 1 października 2022 r. Sponsor: National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) Liczba uczestników: 48 Status: rekrutacja
NCT02422524	A Phase I, Single Dose, Open-Label, Sequential Group Study Comparing the Pharmacokinetics and Safety of Pretomanid in Subjects With Mild,	Metodyka: badanie sekwencyjne fazy 1 otwarte (open-label)	Data rozpoczęcia: 11 grudnia 2017 r. Data zakończenia: 31 sierpnia 2021 r.

Nr identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/Cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02422524?term=pretomanid&rcrs=abdfh&draw=4&rank=3	Moderate, and Severe Hepatic Impairment to Matched, Non-Hepatically Impaired Subjects	Cel: ocena farmakokinetyki pojedynczej doustnej dawki Pretomanidu u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (ocenianymi w skali Child-Pugh), w porównaniu z dobranymi osobami bez zaburzeń czynności wątroby.	Sponsor: National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) Liczba uczestników: 36 Status: rekrutacja
NCT03086486 https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03086486?term=pretomanid&rcrs=abdfh&draw=4&rank=4	A Phase 3 Partially-blinded, Randomized Trial Assessing the Safety and Efficacy of Various Doses and Treatment Durations of Linezolid Plus Bedaquiline and Pretomanid in Participants With Pulmonary Infection of Either Extensively Drug-resistant Tuberculosis (XDR-TB), Pre-XDR-TB or Treatment Intolerant or Non-responsive Multi-drug Resistant Tuberculosis (MDR-TB)	Metodyka: badanie wieloośrodkowe, fazy III, częściowo zaślepienie, randomizowane badanie kliniczne w czterech równoległych grupach terapeutycznych. Cel: ocena skuteczności, bezpieczeństwa i tolerancji różnych dawek i czasu trwania linezolidu z bedakiliną i pretomanidem po 26 tygodniach leczenia u uczestników z XDR-TB płuc, przed XDR-TB lub leczoną nietolerancją lub niereagującą MDR-TB.	Data rozpoczęcia: 21 listopada 2017 r. Data zakończenia: 31 grudnia 2021 r. Sponsor: Global Alliance for TB Drug Development Liczba uczestników: 180 Status: aktywny, nie rekrutuje
NCT02589782 https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02589782?term=pretomanid&rcrs=abdfh&draw=4&rank=5	A Randomised, Controlled, Open-Label, Phase II-III Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Regimens Containing Bedaquiline and Pretomanid for the Treatment of Adult Patients With Pulmonary Multidrug Resistant Tuberculosis	Metodyka: badanie wieloośrodkowe, otwarte, wieloramienne, randomizowane, kontrolowane badanie fazy II-III Cel: ocena krótkich schematów leczenia zawierających bedakilinę i pretomanid w połączeniu z istniejącymi i ponownie przeznaczonymi lekami przeciw gruźlicy do leczenia potwierdzonej biologicznie wielolekoopornej gruźlicy płucnej (MDR-TB).	Data rozpoczęcia: styczeń 2017 r. Data zakończenia: luty 2023 r. Sponsor: Medecins Sans Frontieres, Netherlands Liczba uczestników: 630 Status: rekrutacja
NCT03338621 https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03338621?term=pretomanid&rcrs=abdfh&draw=4&rank=6	An Open-Label, Partially Randomized Trial to Evaluate the Efficacy, Safety and Tolerability of a 4-month Treatment of Bedaquiline Plus Pretomanid Plus Moxifloxacin Plus Pyrazinamide (BPamZ) Compared to a 6-month Treatment of HRZE/HR (Control) in Adult Participants With Drug-Sensitive Smear-Positive Pulmonary Tuberculosis (DS-TB) and a 6-month Treatment of BPamZ in Adult Participants With Drug Resistant, Smear-Positive Pulmonary Tuberculosis (DR-TB)	Metodyka: badanie wieloośrodkowe, otwarte, częściowo randomizowane badanie kliniczne fazy 2c Cel: ocena skuteczności, bezpieczeństwa i tolerancji po 8 tygodniach (2 miesiące), 52 tygodniach (12 miesięcy) i 104 tygodniach (24 miesiące) po rozpoczęciu następujących schematów leczenia u uczestników z: gruźlicą wrażliwą na leki (DS -TB) pacjenci otrzymujący BPamZ przez 17 tygodni (lub 4 miesiące) vs. standardowe leczenie HRZE / HR przez 26 tygodni (lub 6 miesięcy) oraz pacjenci z lekooporną gruźlicą (DR-TB) otrzymujący BPamZ przez 26 tygodni (lub 6 miesięcy).	Data rozpoczęcia: 30 lipca 2018 r. Data zakończenia: 22 lutego 2022 r. Sponsor: Global Alliance for TB Drug Development Liczba uczestników: 455 Status: aktywny, nie rekrutuje
NCT04081077 https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04081077?term=pretomanid&rcrs=abdfh&draw=4&rank=7	Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Sub-study for TB-PRACTECAL Clinical Trial (PRACTECAL-PKPD)	Metodyka: badanie interwencyjne podbadaniem głównego badania fazy II-III TB-PRACTECAL Cel: pomiar stężenia pretomanidu, linezolidu, bedakiliny, klofazyminy i moksyflokscyny w osoczu w podgrupie pacjentów w badaniu TB-PRACTECAL i przy użyciu modeli farmakokinetyki populacyjnej (PK), oszacowanie wskaźników ekspozycji populacji (minimalne stężenie w osoczu (C _{min}), średnie stężenie w osoczu (C _{mean}), maksymalne stężenie w osoczu (C _{max}), stężenie w osoczu w funkcji krzywej czasu (AUC)) dla poszczególnych leków w badaniu TB-PRACTECAL.	Data rozpoczęcia: 1 września 2019 r. Data zakończenia: 30 kwietnia 2022 r. Sponsor: Medecins Sans Frontieres, Netherlands Liczba uczestników: 240 Status: rekrutacja
NCT02256696 https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02256696	A Phase 2 Randomized, Open-Label Trial of PA-824-Containing Regimens Versus Standard Treatment for Drug-Sensitive Sputum Smear-Positive Pulmonary Tuberculosis	Metodyka: badanie, otwarte, jednoośrodkowe, fazy IIB randomizowane badanie kliniczne z trzema grupami leczenia.	Data rozpoczęcia: 29 kwietnia 2015 r. Data zakończenia: wrzesień 2022 r. Sponsor: Johns Hopkins University Office of Orphan Products Development (OOPD)

Nr identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/Cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
696?term=pretomanid&rank=8		Cel: ocena działania mykobakteriobójczego PA-824 (podawanego w dawce 200 mg dziennie) po dodaniu do leczenia pierwszego rzutu gruźlicy (izoniazyd, pirazynamid i antybiotyk z ryfamycyną) przez 12 tygodni leczenia.	Liczba uczestników: 183 Status: rekrutacja
NCT04207112 https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04207112?term=pretomanid&rank=9	Economic Evaluation of New MDR TB Regimens (PRACTECAL EE)	Metodyka: badanie interwencyjne, randomizowane. Cel: ocena kosztów dla pacjentów i dostawców schematów leczenia oraz oszacowanie opłacalności i wpływu na ubóstwo wprowadzenia nowego MDR-schematu gruźlicy w trzech krajach uczestniczących w badaniu głównym.	Data rozpoczęcia: 20 października 2020 r. Data zakończenia: 31 lipca 2022 r. Sponsor: Medecins Sans Frontieres, Netherlands Liczba uczestników: 200 Status: jeszcze nie rekrutuje
NCT03237182 https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03237182?term=pretomanid&rank=10	The Individualized M(X) Drug-resistant TB Treatment Strategy Study A Strategy to Improve Treatment Outcomes in Patients With Drug-resistant TB	Metodyka: badanie kliniczne randomizowane z grupą kontrolną. Cel: porównanie skuteczności leczenia zindywidualizowanego, opartego na genach, zindywidualizowanego schematu leczenia gruźlicy, ze standardowym schematem leczenia gruźlicy opartym na krajowych wytycznych dotyczących gruźlicy Republiki Południowej Afryki.	Data rozpoczęcia: 14 czerwca 2017 r. Data zakończenia: grudzień 2021 r. Sponsor: Dr Nesri Padayatchi, Deputy Director, Centre for the AIDS Programme of Research in South Africa Liczba uczestników: 448 Status: rekrutacja
NCT03942354 https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03942354?term=pretomanid&rank=11	Patient-reported Experiences and Quality of Life Outcomes in the TB-PRACTECAL Clinical Trial	Metodyka: interwencyjne podbadanie badania klinicznego TB-PRACTECAL. Cel: ocena skuteczności interwencji TB-PRACTECAL z perspektywy pacjenta pod względem jakości życia, wspólnego podejmowania decyzji i satysfakcji z usług.	Data rozpoczęcia: 1 września 2019 r. Data zakończenia: 31 lipca 2022 r. Sponsor: Medecins Sans Frontieres, Netherlands Liczba uczestników: 54 Status: rekrutacja

Źródło: opracowanie własne na podstawie stron internetowych podanych w tabeli [data dostępu: 03.02.2021]

5.1.1. Opis komparatora

Badanie rejestracyjne - jednoramienne.

Pacjenci z gruźlicą wielolekooporną są leczeni przy zastosowaniu indywidualnych schematów leczenia obejmujących leki przeciwgruźlicze drugiej linii i dodatkowe leki przeciwgruźlicze. Schematy leczenia są dostosowywane do potwierdzonych wzorców lekowrażliwości, w leczeniu wykorzystuje się co najmniej pięć skutecznych leków przeciwgruźliczych przez co najmniej 20 miesięcy.

Ze względu na możliwość wyboru różnych schematów leczenia – brak możliwości określenia jednego komparatora.

WNIOSKI:

- Brak komparatora może być uzasadniony w przypadku gruźlicy ekstremalnie wielolekoopornej, po wykluczeniu innych dostępnych opcji.
- Pewnym uzasadnieniem w przypadku gruźlicy wielolekoopornej może być rzadkie występowanie choroby i duża liczba opcji, których skuteczność może być bardzo zróżnicowana (w takiej sytuacji duże odchylenie standardowe wyników w grupie komparatora może utrudniać ocenę).

5.1.2. Punkty końcowe

Punkty końcowe odnoszące się do:

- Śmiertelności:
 - Wystąpienie zgonu jako zdarzenia niepożądanego związanego z gruźlicą lub niezwiązanego z gruźlicą (w sumie 7 zgonów po 6 miesiącach od zakończenia leczenia: 6 podczas leczenia i 1 z nieznannej przyczyny podczas obserwacji), oceniany parametr nie był pierwszorzędnym punktem końcowym.
- Jakości życia:
 - Brak punktów końcowych bezpośrednio mierzących jakość życia.
 - Zmiana w stosunku do wyjściowych objawów gruźlicy na podstawie kwestionariusza zawierającego 10 objawów.
 - Zmiana stanu zdrowia zgłaszanego przez pacjenta w stosunku do stanu wyjściowego.
- Wyleczenia:
 - Czas do zmiany na status negatywny posiewu płwociny w okresie leczenia.
 - Odsetek badanych z konwersją posiewów płwociny do statusu negatywnego po 4, 6, 8, 12, 16 i 26 lub 39 tygodniu.
 - Występowanie niepowodzenia klinicznego, nawrotu bakteriologicznego lub niepowodzenia bakteriologicznego (ponowna infekcja) do 6 i 24 miesięcy po zakończeniu leczenia.
- Zastępcze punkty końcowe:
 - Badanie dawkowania linezolidu i skuteczności.
 - Zmiana wagi pacjenta w stosunku do jego masy wyjściowej.

5.1.3. Ocena jakości badania

Ze względu na typ badania (jednoramienne) bez grupy kontrolnej i randomizacji nie przeprowadzono pełnej oceny ryzyka błędu systematycznego za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration (Tabela 11). Wobec czego dokonano oceny badania rejestracyjnego Nix-TB wg skali NICE (Tabela 12).

Tabela 11. Ocena ryzyka błędu systematycznego według The Cochrane Collaboration (Nix-TB)

Domena	Ocena	Komentarz
Randomizacja	-	Badanie jednoramienne, brak randomizacji i brak zrandomizowanej grupy kontrolnej.
Użycie kodu alokacji	-	Nie dotyczy.
Zaślepienie badaczy i pacjentów	Wysokie ryzyko	Brak zaślepienia pacjentów i badaczy przed leczeniem (badanie otwartej próby: open-label trial).
Zaślepienie oceny wyników	Nieznane ryzyko	Nie odnaleziono.
Kompletność danych	Niskie ryzyko*	Ostateczne wyniki nie zostały jeszcze opublikowane na ClinicalTrials.gov Dane z EPAR: <ul style="list-style-type: none"> 109 pacjentów otrzymało pretomanid w skojarzeniu z bedakiliną i linezolidem Sześciu uczestników zmarło w trakcie leczenia, dodatkowe dwa zgony miały miejsce długo po zaprzestaniu terapii.
Selektywne raportowanie wyników	Niskie ryzyko	Sponsor badania dostarczył protokół badania, dodatek uzupełniający, formularze informacyjne oraz oświadczenie o udostępnianiu danych. Wyniki w zakresie kluczowych punktów końcowych zdefiniowanych w protokole badania zostały opisane.
Inne czynniki	Nieznane ryzyko	Badanie wspierane i finansowane przez TB Alliance (Global Alliance for TB Drug Development).

* Aktualnie brak finalnych wyników na ClinicalTrials.gov

Źródło: EMA (2020) Assessment report Pretomanid FGK International non-proprietary name: pretomanid Procedure No. EMEA/H/C/005167/0000 https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/pretomanid-fgk-epar-public-assessment-report_en.pdf [data dostępu: 02.02.2021]

Conradie F. i wspóln., Bedaquiline, pretomanid and linezolid for treatment of extensively drug resistant, intolerant or non-responsive multidrug resistant pulmonary tuberculosis, N Engl J Med. 2020 Mar 5; 382(10): 893–902

https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1901814?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_dat=cr_pub%3dpubmed [data dostępu: 02.02.2021]

Tabela 12. Ocena jakości badań jednoramiennych w skali NICE

Pytanie	Badanie Nix-TB
Czy badanie zostało przeprowadzone w więcej niż jednym centrum?	tak
Czy precyzyjnie opisano cel badania?	tak
Czy precyzyjnie zdefiniowano kryteria włączenia/wykluczenia (definicja przypadku?)	tak
Czy precyzyjnie zdefiniowano raportowane punkty końcowe?	tak
Czy dane zbierano prospektywnie?	tak
Czy wyraźnie opisano, że pacjenci byli rekrutowani do badania kolejno?	nie
Czy dokładnie opisano główne wyniki badania?	tak
Czy sklasyfikowano poszczególne punkty końcowe (np. jako stopień zaawansowania choroby, nieprawidłowe wyniki testu, charakterystyka pacjentów)?	nie
Łącznie punktów:	6/8

Źródło: opracowanie własne na podstawie skali wg NICE: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg3/documents/appendix-4-quality-of-case-series-form2> [data dostępu: 05.02.2021]

5.1.4. Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania

- Badanie jednoramienne, bez komparatora.
- Nieliczna populacja (109 osób, z czego 52,3% stanowili mężczyźni).
- W badaniu uczestniczyły 3 ośrodki z Republiki Południowej Afryki.

5.1.5. Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania

- Brak komparatora – przyjęto w modelu, że gruźlica nie leczona prowadzi w krótkim czasie do śmierci – z tego powodu zawyżona skuteczność;
- Czas badania stosunkowo krótki, nieznana zakaźność. Wyleczenie gruźlicy ogranicza możliwości propagacji choroby. Zagadnienie nie uwzględnione w modelowaniu – zaniżona skuteczność.
- Nie uwzględniono zakaźności choroby.
- Nie uwzględniono działań niepożądanych w modelowaniu.

5.2. Podsumowanie jakości materiału dowodowego

- Brak zrandomizowanej grupy kontrolnej.
- W czasie wdrażania protokołu badania nie było standardowego schematu leczenia gruźlicy XDR.
- W trakcie badania zarówno bedakilina, jak i linezolid były coraz częściej stosowane w leczeniu gruźlicy MDR i XDR, a opublikowane wytyczne WHO, które zalecają te dwa leki jako leczenie pierwszego rzutu gruźlicy MDR przez 18 miesięcy terapii.
- Badanie zostało przeprowadzone tylko w jednym kraju, co potencjalnie ogranicza możliwość uogólnienia wyników (możliwość występowania innych szczepów bakteryjnych o innych właściwościach biologicznych).

6. Ocena siły interwencji

6.1. Ocena skuteczności klinicznej

Liczba uczestników sklasyfikowanych jako pozytywny w analizie ITT (bez wykluczeń) wyniosła 98 (90%), (95% CI 82,7-94,9%), z podobnymi wynikami dla mITT i PP. Te wyniki pokazują dolną granicę 95% przedziału ufności znacznie przekraczającą 50%.

Przyczyną 11 niekorzystnych wyników w - ITT były zgon w trakcie leczenia (n = 6), zgon z nieznaną przyczyną, ale nie uznany za gruźlicę lub związaną z lekiem podczas obserwacji (n = 1); całkowita liczba zgonów = 7; cofnięcie zgody w trakcie leczenia (n = 1), nawrót w okresie obserwacji (n = 2) i utrata obserwacji w okresie obserwacji (n = 1).

Wyniki w podgrupach typów gruźlicy były podobne. Dla 71 uczestników XDR-TB w ITT liczba sklasyfikowana jako korzystna wyniosła 63 (89%), (95% CI 79,0-95,0%), a dla 38 pacjentów z MDR 35 (92%) było korzystnych (95% CI 78,6 -98,3%). Wyniki były również spójne dla statusu HIV i schematu dawkowania linezolidu.³⁴

Tabela 13. Wyniki analizy skuteczności

	Total	XDR	TI/NR MDR
Total enrolled	109	71	38
ITT ^a	109	71	38
Favourable N (%)	98 (90)	63 (89)	35 (92)
95% Confidence Interval	(82.7, 94.9)	(79.0, 95.0)	(78.6,98.3)
Unfavourable N (%)	11 (10)	8 (11)	3 (8)
Deaths N	7	6	1
Withdrawal during treatment	1	1	0
Lost to follow-up (after end of treatment)	1	0	1
Relapse N	2 ^b	1	1
mITT ^a	107	70	37
Favourable N (%)	98 (92)	63 (90)	35 (95)
95% Confidence Interval	(84.6, 96.0)	(80.4,95.8)	(81.8,99.3)
Unfavourable N (%)	9 (8)	7 (10)	2 (5)
Deaths N	6	5	1
Withdrawal during treatment	1	1	0
Relapse N	2 ^b	1	1
PP	105	68	37
Favourable N (%)	97 (92)	62 (91)	35 (95)
95% Confidence Interval	(85.5, 96.7)	(81.8,96.7)	(81.8,99.3)
Unfavourable N (%)	8 (8)	6 (9)	2 (5)
Deaths N	6	5	1
Relapse N	2 ^b	1	1

^a Primary analysis population;

^b 1 relapse did not have a baseline isolate available

Two exclusions in mITT, non-TB related death in follow-up; lost to follow-up after end of treatment. Two further exclusions from PP, 1 inadequate amount of drug; 1 withdrawn (not for treatment failure) during treatment.

Źródło: Conradie F. i współprac., Bedaquiline, pretomanid and linezolid for treatment of extensively drug resistant, intolerant or non-responsive multidrug resistant pulmonary tuberculosis, N Engl J Med. 2020 Mar 5; 382(10): 893–902

https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1901814?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_dat=cr_pub%3dpubmed [data dostępu: 20.01.2021]

PODSUMOWANIE

Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu, uzyskane dzięki leczeniu pretomanidem w dawce 200 mg raz na dobę, w połączeniu z bedakiliną i linezolidem, przez 6 miesięcy, wynoszą 98/109 (90%) populacji ITT i 98/107 (92%) populacji mITT, dla ujemnego posiewu płwociny 6 miesięcy po zakończeniu leczenia. Ryzyko nawrotu jest niskie. Uznaje się, że dane opierają się na badaniu jednej grupy. Jednak wyniki są spójne dla wszystkich odpowiednich podgrup pacjentów w ramach badania, z całkowicie podobnymi wynikami dla pacjentów z gruźlicą XDR i MDR, dla pacjentów ze współistniejącym zakażeniem HIV i bez.

³⁴ Conradie F. i współprac., Bedaquiline, pretomanid and linezolid for treatment of extensively drug resistant, intolerant or non-responsive multidrug resistant pulmonary tuberculosis, N Engl J Med. 2020 Mar 5; 382(10): 893–902

6.2. Ocena bezpieczeństwa stosowania

Wszyscy uczestnicy mieli co najmniej jeden TEAE (treatment-emergent adverse events), a 19 (17,4%) miało poważne zdarzenia niepożądane, które były podobne we wszystkich stanach HIV. Sześciu uczestników zmarło w trakcie leczenia (w miesiącach 1 (n = 1), 2 (n = 4) i 3 (n = 1); Dodatkowy uczestnik zmarł na posocznicę i gangrenę po nawrocie gruźlicy. Sześćdziesiąt dwa (57 %) miało TEAE stopnia 3 lub wyższego, podobne pod względem stanu HIV.

Tabela 14. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TEAE) według statusu HIV i schematu leczenia linezolidem

	HIV status			Linezolid regimen	
	Total	Negative	Positive	600mg BID	1200mg QD
At least 1 treatment emergent adverse event (TEAE) N	109	53	56	44	65
^a TEAE leading to death N (%)	6 (5.5)	3 (5.7)	3 (5.4)	4 (9.1)	2 (3.1)
^a Serious TEAE N (%)	19 (17.4)	10 (18.9)	9 (16.1)	13 (29.5)	6 (9.2)
^a Grade 3 or 4 TEAE N (%)	62 (56.9)	27 (50.9)	35 (62.5)	27 (61.4)	35 (53.8)

BID=Twice a day; QD=4 times per day;
^apatients can appear in more than 1 row

Źródło: Conradie F. i współprac., Bedaquiline, pretomanid and linezolid for treatment of extensively drug resistant, intolerant or non-responsive multidrug resistant pulmonary tuberculosis, N Engl J Med. 2020 Mar 5; 382(10): 893–902

Osiemdziesięciu ośmiu (81%) uczestników miało zgłoszoną neuropatię obwodową podczas leczenia, z których większość miała objawy łagodne do umiarkowanych. Czas do pierwszego zmniejszenia dawki linezolidu lub przerwania leczenia z powodu neuropatii - większość z nich miała miejsce po pierwszych 3 miesiącach leczenia. Wyniki były podobne w przypadku osób, które były jednocześnie zakażone lub niezainfekowane wirusem HIV oraz między osobami, które początkowo otrzymywały linezolid w dawce 600 mg dwa razy na dobę w porównaniu z 1200 raz na dobę. U dwóch uczestników rozwinęło zapalenie nerwu wzrokowego, które ustąpiło po odstawieniu linezolidu. Zaburzenia krwi i układu chłonnego były drugimi pod względem częstości występowania TEAE, przy czym 40 (37%) miało TEAE niedokrwistości, z których siedem miało spadek hemoglobiny poniżej 8,0 g / dl. Czas do pierwszego zmniejszenia dawki linezolidu lub przerwania leczenia w przypadku niedokrwistości - większość z nich miała miejsce w ciągu pierwszych 2 miesięcy leczenia, z podobnymi wynikami obserwowanymi u osób ze współistniejącym zakażeniem HIV i osób niezakażonych oraz pomiędzy różnymi dawkami początkowymi linezolidu.

Dwunastu pacjentów miało wzrost transaminaz; 12 miało podwyższoną aktywność AIAT, a 11 - podwyższenie AspAT większe niż 3-krotnie powyżej górnej granicy normy (GGN). U dwóch z nich stwierdzono podwyższenie ALT i AST $> 3 \times$ GGN, a także bezpośrednie i całkowite podwyższenie bilirubiny $> 2 \times$ GGN. W obu przypadkach leczenie badanym lekiem zostało przerwane. U ośmiu pacjentów przerwano leczenie z powodu działań niepożądanych ze strony wątroby, ale wszyscy wznowili i ukończyli pełne 26 tygodni leczenia. Maksymalne średnie wydłużenie odstępu QT metodą Fridericia wynosiło 10 ms w tygodniu 16; żaden z uczestników nie miał wzrostu > 480 ms.

Wszyscy uczestnicy, którzy przeżyli, ukończyli 26 tygodni (w tym dwóch, którzy przedłużyli do 39 tygodni) leczenia z dopuszczalnymi przerwami do 35 kolejnych dni, a u żadnego z nich nie przerwano na stałe leczenia. Większość uczestników wymagała zmniejszenia dawki lub przerwania leczenia linezolidem. 37 (34%) uczestników ukończyło 26 tygodni leczenia linezolidem bez przerwy, chociaż możliwe było u nich zmniejszenie dawki, a 16 (15%) ukończyło 26 tygodni przy całkowitej dobowej dawce linezolidu 1200 mg bez przerw i zmniejszania dawki.³⁵

WNIOSKI:

- U wszystkich uczestników badania wystąpiły zdarzenia niepożądane. Działania te mogły mieć związek ze stosowaniem innych leków wchodzących w skład zestawu i samej choroby. Brak grupy kontrolnej uniemożliwia przeprowadzenie analizy porównawczej.

³⁵ Conradie F. i współprac., Bedaquiline, pretomanid and linezolid for treatment of extensively drug resistant, intolerant or non-responsive multidrug resistant pulmonary tuberculosis, N Engl J Med. 2020 Mar 5; 382(10): 893–902

-
- Zbyt mała próba badanych do oceny bezpieczeństwa, zwłaszcza do określenia rzadkich zdarzeń niepożądanych.
 - Zbyt krótki czas obserwacji, aby móc określić możliwość wystąpienia zdarzeń odległych.

6.3. Podsumowanie siły interwencji

Badanie pokazuje, że gruźlicę XDR i MDR można leczyć schematem obejmującym trzy leki doustne przez 26 tygodni. Pomimo tego, że te formy gruźlicy były trudnymi do leczenia stanami, powodzenie leczenia wyniosło 90%, które może być porównywalne do tego uzyskiwanego przy standardowym schemacie leczenia infekcji wrażliwych.

Produkt leczniczy Pretomanid FGK został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia warunkowego. Oznacza to, że oczekiwane są dalsze dowody świadczące o korzyści ze stosowania produktu leczniczego

7. Ocena farmakoekonomiczna

7.1. Dane wejściowe do modelu i założenia

Ze względu na krótki czas na opracowanie przyjęto uproszczony model dla leku.

Model został przygotowany w arkusz Excel i stanowi załącznik do niniejszego opracowania.

7.1.1. Analiza kliniczna

Założenia ogólne:

- Na podstawie analizy danych z badania rejestracyjnego Nix-TB, przyjęto model uwzględniający wyleczenie pacjentów. Odsetek wyleczonych pacjentów, zgodnie z wynikami badania rejestracyjnego wyniósł 90% dla gruźlicy XDR i 95% dla gruźlicy MDR.
- Oszacowań dokonano dla horyzontu dożywotniego.
- Jako wiek wyleczenia przyjęto 36 lat, będący medianą wieku pacjentów w grupie badanej i kontrolnej, zgodnie z charakterystyką demograficzną z badania, przedstawioną w badaniu Nix-TB.
- Ze względu na niewielkie różnice w proporcjach płci w populacji badanej i generalnej, przyjęto rozkład płci dla populacji generalnej (1:1).
- Założono, że jakość życia w trakcie leczenia (oceniając technologią i komparatorem) jest w przybliżeniu taka, jak w populacji generalnej (ICER=ICUR). Nie uwzględniono spadku jakości życia związanego z wystąpieniem działań niepożądanych i objawów choroby.
- Dla ułatwienia interpretacji wyników, zaprezentowano je w postaci wykresów uwzględniających ekstrapolacje.
- Założono, że różnice pomiędzy populacją badaną i populacją polską nie powinny istotnie wpływać na wyniki oszacowań dotyczących skuteczności leczenia czy utraconych lat życia.

Założenia do UN i estymacji w horyzoncie dożywotnim:

- Do oceny utraconych lat życia związanych z chorobą oraz estymacji w horyzoncie dożywotnim uwzględniono krzywe przeżycia dla populacji generalnej (dane z GUS) oraz krzywą dla leku uwzględniającą stały odsetek przeżyć (wyleczeń) na poziomie 90% dla gruźlicy XDR i 95% dla gruźlicy MDR, a także estymowaną rozkładem Weibulla krzywą przeżycia dla komparatora.
- Szacowanie pól pod krzywymi metodą sumy pól prostokątów ma mniejszą precyzję niż całkowanie.
- Pola pod krzywymi odpowiadają LY w horyzoncie dożywotnim i pozwalają oszacować jaka część utraconych lat życia może zostać „odzyskana” przy zastosowaniu nowej opcji postępowania oraz ile wynoszą straty zdrowotne związane z chorobą.

Przyjęte dane wejściowe do modelu przedstawiono w Tabeli 15.

Tabela 15. Dane wejściowe do modelu z badania rejestracyjnego

	MDR	XDR
Odsetek:		
Kobiet	48%	48%
Mężczyzn	52%	52%
Oszacowany wiek wyleczenia	36 lat	36 lat
Odsetek wyleczonych (95% CI)	95%	90%

Źródło: opracowanie własne na podstawie Conradie F. i współprac., Bedaquiline, pretomanid and linezolid for treatment of extensively drug resistant, intolerant or non-responsive multidrug resistant pulmonary tuberculosis, N Engl J Med. 2020 Mar 5; 382(10): 893–902

7.1.2. Analiza ekonomiczna

Poza założeniami przyjętymi w analizie klinicznej, analiza ekonomiczna uwzględnia dodatkowo następujące punkty:

- Zgodnie z ChPL założono, że lek będzie przyjmowany jako terapia jednorazowa przez 26 tygodni.
- Koszty terapii oszacowano zgodnie z metodologią wspólną dla wszystkich ocenianych technologii, która opierała się na wyliczeniu średniej ceny za 1 jednostkę substancji czynnej. W związku z tym, że terapia trwa 26 tygodni, a więc kończy się w ramach jednego roku koszt całej terapii jest równy kosztowi rocznemu.
- Na koszt interwencji składał się koszt produktu leczniczego Pretomanid [redacted] oraz koszt leków skojarzonych: bedakilina [redacted] oraz linezolid [redacted].
- Nie uwzględniano kosztów dodatkowych, takich jak np. koszty leczenia działań niepożądanych terapii, koszty hospitalizacji. Ze względu na wysoką cenę leku, koszty dodatkowe stanowią niewielką część kosztów całkowitych, co ma niewielki wpływ na ocenę sumaryczną.
- W związku z przyjętym założeniem ICER=ICUR, wskaźniki ICER są obliczane na podstawie wyników oszacowanych inkrementalnych efektów zdrowotnych z części klinicznej.
- W ramach analizy wrażliwości oszacowano minimalny i maksymalny koszt terapii, z uwzględnieniem +/- 20% ceny podstawowej ocenianej technologii (koszt leku skojarzonego był stały).

W celu ułatwienia interpretacji wyników analizy dodatkowo obliczono:

- wskaźnik efektywności, uwzględniający wysokość ustawowego progu opłacalności kosztowej (3 PKB/QALYG). Wartości powyżej 1 LYG identyfikują interwencje efektywne kosztowo, im mniejsza wartość, tym gorsza efektywność.
- % ceny leku efektywnego kosztowo – wskaźnik ten informuje jaka część ceny, przy powyższych założeniach, mogłaby być uznana za efektywną.

7.2. Oszacowanie kosztów terapii i komparatora

Na podstawie danych dostępnych w [redacted] obliczono średnie ceny za 1 mg poszczególnych technologii lekowych. Cennik leków przedstawiono w Załączniku 13.2.

Poniżej zaprezentowano oszacowanie rocznych kosztów terapii lekiem Pretomanid FGK w skojarzeniu z bedakiliną i linezolidem, zgodnie z dawkowaniem leków opisanym w ChPL. [redacted]

Tabela 16. Koszt terapii skojarzonej w oparciu o ceny leków

Substancja	Dawka średnia [mg/dobę] (min;max)	Koszt terapii na cykl [zł/tyg] średnia (min;max)	Roczny koszt terapii [zł/rok] (min;max)
Oceniana technologia:			
pretomanid	200 mg	[redacted]	[redacted]
bedakilina	300 (200;400) mg	[redacted]	[redacted]
linezolid	1200 mg	[redacted]	[redacted]
SUMA		[redacted]	[redacted]
Komparator:			

Substancja	Dawka średnia [mg/dobę] (min;max)	Koszt terapii na cykl [zł/tyg] średnia (min;max)	Roczny koszt terapii [zł/rok] (min;max)

Źródło: opracowanie własne na podstawie:

Kurs walut: 1 USD = 3,7186 PLN (na dzień 15.02.2021); 1 EUR = 4,4809 PLN (na dzień 10.02.2021)

7.3. Wyniki modelu farmakoekonomicznego

7.3.1. Analiza kliniczna

Do oceny skuteczności przyjęto założenie, że wyleczenie pacjentów pozwala im na powrót do ryzyka wystąpienia choroby tak jak dla populacji generalnej (dane GUS dla kobiet i mężczyzn). Biorąc pod uwagę specyfikę choroby, ewentualne różnice nie powinny być duże, ze względu na stosunkowo rzadkie rozpowszechnienie choroby i niskie ryzyko ponownego zakażenia, szczególnie po przechorowaniu (odporność poinfekcyjna). Miarą skutecznego wyleczenia są ujemne wyniki posiewów. Ze względu na wyleczenie choroby, przyjęto horyzont dożywności jako podstawowy i nie oceniano wyników w horyzoncie badania.

Nie uwzględniono korzyści zdrowotnych wynikających z wpływu wyleczenia na zakaźność i założenie to w istotny sposób może niedoszacowywać korzyści klinicznych (w kontekście społecznym) – należy wyniki analizy traktować jako wynik minimalny (w rzeczywistości korzyści powinny być zdecydowanie większe).

Nie uwzględniono wpływu leczenia na jakość życia (zarówno w trakcie jak i po terapii). Niewielki ewentualny spadek jakości życia w związku ze stosowaniem leków powinien być kompensowany istotną poprawą związaną z wyleczeniem choroby. Pacjenci nie rezygnują z terapii co oznacza akceptację występujących działań niepożądanych. Zagadnienia te nie były przedmiotem analiz ze względu na ograniczenia w dostępie do wiarygodnych danych.

Dodatkowo założono, że nieleczona grupa kontrolna umiera w stosunkowo krótkim czasie ze względu na wysoką śmiertelność choroby, co może wpływać na przeszacowanie efektu. Na potrzeby modelu przyjęto założenie, że w ciągu 10 lat od rozpoznania umiera 70% osób z gruźlicą. Utracone lata życia szacowane są na podstawie danych dla populacji generalnej.

Oszacowano przewidywane lata życia (LY) dla populacji stosującej lek i przebiegu naturalnego w horyzoncie dożywności. Obliczono wskaźnik utraconych lat życia związanych z chorobą dla pacjentów stosujących lek oraz dla przebiegu naturalnego w stosunku do populacji generalnej. Wskaźnik ten ilustruje jaką część problemu mogłaby być rozwiązana przy zastosowaniu nowej opcji postępowania.

Tabela 17. Wyniki analiz niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej (UN) dla gruźlicy XDR i MDR leczonej Pretomanidem FGK

	XDR			MDR		
	Populacja generalna	Lek	Przebieg naturalny	Populacja generalna	Lek	Przebieg naturalny
Przewidywane lata życia (LY)	43,31	39,72	8,49	43,31	42,70	8,49
Utracone lata życia związane z chorobą	-	3,60	34,82	-	0,62	34,82
Zyskane lata życia związane z zastosowaniem nowej interwencji	-	31,22	ND	-	34,21	ND
Procent zyskanych lat życia (w stosunku do przeżycia populacji generalnej)	-	72%	ND	-	79%	ND

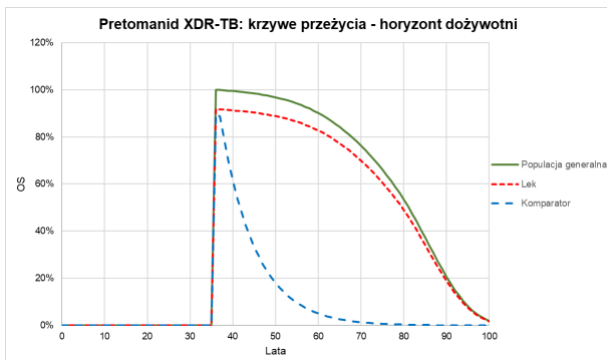
Źródło: opracowanie własne.

Tabela 18. Zyskane lata życia w horyzoncie dożywności dla gruźlicy XDR i MDR leczonej Pretomanidem FGK

Horyzont dożywności	
XDR	MDR

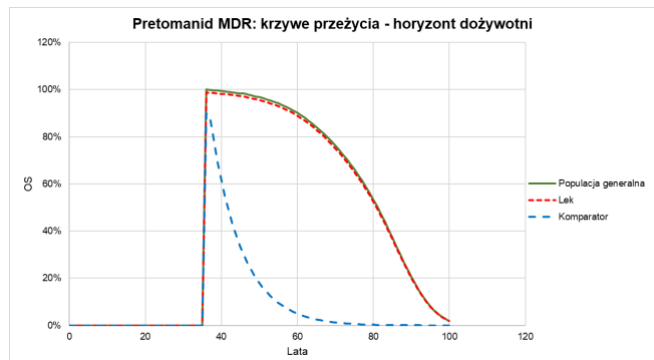
Horyzont dożywni						
LY	lek	przebieg naturalny	LYG	lek	przebieg naturalny	LYG
średni	39,72	8,49	31,22	42,70	8,49	34,21

Źródło: opracowanie własne.



Wykres 3. Krzywa przeżycia w horyzoncie dożywnim dla gruźlicy XDR leczonej Pretomanidem FGK

Źródło: opracowanie własne.



Wykres 4. Krzywa przeżycia w horyzoncie dożywnim dla gruźlicy MDR leczonej Pretomanidem FGK

Źródło: opracowanie własne.

Omówienie wyników analizy klinicznej

Niezaspokojoną potrzebę zdrowotną oszacowano jako utracone lata życia spowodowane chorobą, które wyniosły 34,82 lat dla gruźlicy XDR i gruźlicy MDR.

Oszacowany inkrementalny efekt zdrowotny w postaci zyskanych lat życia wyniósł: 31,22 LYG dla gruźlicy XDR i 34,21 LYG dla gruźlicy MDR.

7.3.2. Analiza ekonomiczna

Oszacowanie kosztów terapii – wg metodologii wspólnej dla wszystkich ocenianych technologii.

Założono, że lek będzie przyjmowany jako terapia jednorazowa trwająca pół roku, wobec czego, w tym przypadku, koszty terapii jednorazowej półrocznej są takie same jak koszty terapii rocznej.

Nie uwzględniano kosztów dodatkowych takich jak np. koszty hospitalizacji. Ze względu na wysoką cenę leków koszty dodatkowe stanowią niewielką część kosztów całkowitych, co wywiera niewielki wpływ na ocenę sumaryczną.

Na podstawie oszacowanego rocznego kosztu terapii i czasu stosowania oszacowano koszty terapii dla interwencji i komparatora.

W związku z przyjętymi założeniami ICER=ICUR, wskaźniki ICER są obliczane na podstawie wyników oszacowanych inkrementalnych kosztów i efektów (z części klinicznej).

W celu ułatwienia interpretacji dodatkowo obliczono:

- wskaźnik efektywności, uwzględniający wysokość ustawowego progu refundacyjnego (3PKB/QALYG). Wartości powyżej 1LYG identyfikują interwencje efektywne kosztowo, im mniejsza wartość tym gorsza efektywność.
- % ceny leku efektywnego kosztowo – wskaźnik ten informuje jaką część ceny mogłaby być uznana za efektywną (cena przy założeniu efektywności i nieuwzględnianiu ewentualnych kosztów niepewności).

Tabela 19. Koszty terapii rocznej Pretomanidem FGK

Typ terapii	jednorazowa/cykl	ciągła
-------------	------------------	--------

	x		
Czas terapii [lata]	0,5		
		Lek	Komparator
Koszt terapii [roczny]	minimalny		
	średni		
	maksymalny		
	próg³⁶	155 514 zł	

Źródło: opracowanie własne.

Tabela 20. Różnice kosztów terapii rocznej Pretomanidem FGK

Koszty terapii - horyzont dożywotni – XDR, MDR			
Koszt terapii	Lek	Komparator	Różnica kosztów
minimalny			
średni			
maksymalny			

Źródło: opracowanie własne.

Tabela 21. Wyniki ICER i korzyść zdrowotna dla gruźlicy XDR leczonej Pretomanidem FGK

KOSZT XDR	Oczekiwany/średni LYG		LYG	Średni koszt		korzyść zdrowotna za 3 PKB	% ceny leku - efektywne kosztowo
Horyzont dożywotni	ICER	ICER/próg	Horyzont dożywotni	ICER	ICER/próg		
minimalny koszt							
oczekiwany koszt			oczekiwane LYG				
maksymalny koszt							

Źródło: opracowanie własne.

Tabela 22. Wyniki ICER i korzyść zdrowotna dla gruźlicy MDR leczonej Pretomanidem FGK

KOSZT MDR	Oczekiwany/średni LYG		LYG	Średni koszt		korzyść zdrowotna za 3 PKB	% ceny leku - efektywne kosztowo
Horyzont dożywotni	ICER	ICER/próg	Horyzont dożywotni	ICER	ICER/próg		
minimalny koszt							
oczekiwany koszt			oczekiwane LYG				
maksymalny koszt							

Źródło: opracowanie własne.

Omówienie wyników analizy ekonomicznej

Oszacowany ICER dla gruźlicy XDR wyniósł: [redacted], natomiast dla gruźlicy MDR: [redacted].

PODSUMOWANIE:

Inkrementalny efekt zdrowotny w postaci zyskanych lat życia oszacowany został na: 31,22 LYG dla gruźlicy XDR i 34,21 LYG dla gruźlicy MDR.

Wartości ICER zostały oszacowane na poziomie [redacted] dla gruźlicy XDR i [redacted] dla gruźlicy MDR.

³⁶ Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 30 października 2020 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2016-2018 opublikowane w dniu 30 października 2020 r. w Monitorze Polskim (M.P. z 2020 r., poz.1009), zgodnie z którym wartość produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2016-2018 w Polsce określona została na kwotę 51 838 zł, wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi 155 514 zł (3 x 51 838 zł), do czasu ogłoszenia kolejnego obwieszczenia Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego w przedmiotowym zakresie.

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 (strategia wyszukiwania została przedstawiona w Załączniku 13.3) 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/>

Wyszukiwanie opracowań HTA przeprowadzono w dniu 26.01.2021 r. przy zastosowaniu następujących słów kluczowych: „pretomanid”, „Pretomanid FGK”. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono analiz ekonomicznych dla ocenianego leku.

7.5. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 26.01.2021 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: „pretomanid”, „Pretomanid FGK”. 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 nie odnaleziono rekomendacji.

7.6. Dyskusja analiz farmakoekonomicznych

Ze względu na nieodnalezienie analiz ekonomicznych, ani rekomendacji refundacyjnych zagranicznych agencji HTA, niemożliwe jest porównanie kosztów i wartości ICER w stosunku do oszacowań tych parametrów dokonanych przez AOTMiT w niniejszym opracowaniu.

8. Ocena niepewności wnioskowania

8.1. Niepewność metodyki materiału dowodowego

- Istotny klinicznie punkt końcowy nie dotyczył przeżycia.
- Nie oceniano jakości życia.
- Niepełna ocena bezpieczeństwa
- Brak komparatora.

8.2. Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (transferability)

- Badanie nie było prowadzone w warunkach polskich (inna populacja i możliwe inne szczepy bakterii).
- Założenia dotyczące średniego wieku pacjentów pochodziły z badania rejestracyjnego.

8.3. Niepewność założeń modelu ekonomicznego

- Nie uwzględniono korzyści związanych z wyleczeniem i ograniczeniem transmisji szczepów opornych.
- _____
- Nieleczona grupa kontrolna umiera w stosunkowo krótkim czasie – możliwe przeszacowanie efektu.

8.4. Niepewności związane z modelowaniem

- Oparty na wynikach badania rejestracyjnego.
- Przyjęto dożywotni horyzont czasowy – założono wyleczenie i powrót do populacji generalnej, możliwe przeszacowanie efektu.
- Nie uwzględniono działań niepożądanych.

8.5. Niepewność dodatkowych danych

- Oszacowanie wielkość populacji.
- _____

9. Wnioski

9.1. Jakość materiału dowodowego

Pomimo umiarkowanej oceny jakości badania rejestracyjnego (badanie uzyskało 6 punktów na 8 możliwych w skali NICE) zidentyfikowano ograniczenia wpływające na niepewność oszacowań niniejszego opracowania.

Do głównych ograniczeń należą: krótki czas obserwacji, brak komparatora, nieznaną zakaźność choroby. Ponadto badanie zostało przeprowadzone tylko w jednym kraju, co potencjalnie ogranicza możliwość uogólnienia wyników.

9.2. Siła interwencji

Wyniki analizy bezpieczeństwa wykazały, że u wszystkich uczestników badania wystąpiły zdarzenia niepożądane. Działania te mogły mieć związek ze stosowaniem innych leków wchodzących w skład zestawu i samej choroby. Brak grupy kontrolnej uniemożliwia przeprowadzenie analizy porównawczej. Dodatkowo zbyt krótki horyzont czasowy badania skutkuje brakiem informacji na temat występowania zdarzeń odległych. Ponadto, wielkość populacji objętej obserwacją uniemożliwia wykrycie istotnych ale rzadkich działań niepożądanych.

9.3. Analiza farmakoekonomiczna

Niezaspokojoną potrzebę zdrowotną oszacowano jako utracone lata życia spowodowane chorobą, które wyniosły 34,82 lat dla gruźlicy XDR i gruźlicy MDR. Oszacowany inkrementalny efekt zdrowotny w postaci zyskanych lat życia wyniósł: 31,22 LYG dla gruźlicy XDR i 34,21 LYG dla gruźlicy MDR.

Wynik modelu dla gruźlicy MDR: [REDAKTOWANE], a dla gruźlicy XDR: [REDAKTOWANE]

9.4. Niepewności wnioskowania

Zidentyfikowane niepewności dotyczyły głównie badania rejestracyjnego: istotny klinicznie punkt końcowy nie odnosił się bezpośrednio do przeżycia, nie oceniano jakości życia, nie użyto komparatora oraz krótki czas trwania badania.

Dodatkowo możliwe jest niepoprawne oszacowanie populacji kwalifikującej się do leczenia.

9.5. Uzasadnienie do obszarów monitorowania

9.5.1. Skuteczność

- Nieznana wrażliwość na lek szczepów występujących w Polsce.
- Cechy biologiczne ludności polskiej.

9.5.2. Bezpieczeństwo

- Możliwość występowania działań niepożądanych.
- Szczególne populacje, u których ryzyko może być większe, lub będą wymagane dodatkowe działania mające na celu ograniczenie ryzyka (np. nieznanne interakcje leków).

10. Piśmiennictwo

Badania pierwotne i wtórne	
Conradie 2020	Conradie F. i współpr., Bedaquiline, pretomanid and linezolid for treatment of extensively drug resistant, intolerant or non-responsive multidrug resistant pulmonary tuberculosis, <i>N Engl J Med.</i> 2020 Mar 5; 382(10): 893–902 https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1901814?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dpubmed [data dostępu: 02.02.2021]
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
ECDC/ERS 2017	Standardy Unii Europejskiej dotyczące opieki nad chorymi na gruźlicę - aktualizacja 2017, https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/european-union-standards-tuberculosis-care-2017-update [data dostępu: 14.12.2020]
WHO 2018	WHO Rapid Communication: Key changes to treatment of multidrug- and rifampicin-resistant tuberculosis (MDR/RR-TB), 2018, https://www.who.int/tb/publications/2018/rapid_communications_MDR/en/ [data dostępu: 14.12.2020]
WHO 2020	WHO Operational Handbook on Tuberculosis, Module 4: Treatment - Drug-Resistant Tuberculosis Treatment. 2020, https://www.who.int/publications/i/item/9789240006997 [data dostępu: 14.12.2020]
Akty prawne	
Obwieszczenie MZ z dnia 21 grudnia 2020 r.	Obwieszczenie 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. https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-21-grudnia-2020-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2021-r [data dostępu: 18.01.2021]
Ustawa z dnia 5 grudnia 2008 r.	Ustawa z dnia 5 grudnia 2008 r. o zapobieganiu oraz zwalczaniu zakażeń i chorób zakaźnych u ludzi (Dz.U.2020.1845 t.j. z dnia 2020.10.20) https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20200001845/U/D20201845Lj.pdf
Pozostałe publikacje	
ChPL Pretomanid FGK	https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pretomanid-fgk-epar-product-information_pl.pdf [data dostępu: 05.11.2020]
C-Y Chiang 2009	C-Y Chiang i współpr., Tuberculosis-related deaths without treatment, <i>Int J Tuberc Lung Dis</i> , 2009 Dec;13(12):1563-5
EPAR 2020	EMA (2020) Assessment report Pretomanid FGK International non-proprietary name: pretomanid Procedure No. EMEA/H/C/005167/0000 https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/pretomanid-fgk-epar-public-assessment-report_en.pdf [data dostępu: 02.02.2021]
Dadej 2016	A. Dadej i współpr., Bedakwilina i delamanid – nowe leki w leczeniu gruźlicy wielolekoopornej, <i>Farm Współ</i> 2016; 9: 202-209
GIS 2018	Stan Sanitarny Kraju w roku 2017, Główny Inspektorat Sanitarny, Warszawa 2018 https://www.gov.pl/web/gis/raport---stan-sanitarny-kraju [data dostępu: 21.01.2021]
GIS 2020	Stan Sanitarny Kraju w roku 2019, Główny Inspektorat Sanitarny, Warszawa 2020 https://www.gov.pl/web/gis/raport---stan-sanitarny-kraju [data dostępu: 21.01.2021]
Jagielski 2017	T. Jagielski, Lekooporność w gruźlicy – aspekty m krobiologiczne i kliniczne, <i>Kosmos</i> 2017,t. 66, nr 1(314), s.41-58
Kozińska 2011	M. Kozińska i współpr., Gruźlica lekooporna typu MDR, pre-XDR i XDR w Polsce w latach 2000–2009, <i>Pneumonol. Alergol. Pol.</i> 2011; 79, 4: 278–287
Opracowanie AOTMiT	Opracowanie AOTMiT nr OT.4311.36.2018
PTChP 2013	Zalecenia Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc dotyczące rozpoznawania, leczenia i zapobiegania gruźlicy u dorosłych i dzieci, <i>Pneumologia i Alergologia Polska</i> 2013, tom 81, nr 4, strony 323–379
Rekomendacja nr 50/2018 Prezesa AOTMiT	Rekomendacja nr 50/2018 z dnia 16 maja 2018 r. 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 https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/028/REK/RP_50_2018_Cicloserina.pdf [data dostępu: 25.01.2021]
Rekomendacja nr 49/2018 Prezesa AOTMiT	Rekomendacja nr 49/2018 z dnia 16 maja 2018 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Mycobutin (rifabutinum) we wskazaniu: gruźlica płuc wielolekooporna, mykobakterioza płuc oraz mykobakterioza dróg rodnych https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/032/REK/RP_49_2018.pdf [data dostępu: 25.01.2021]
Rekomendacja nr 46/2018 Prezesa AOTMiT	Rekomendacja nr 46/2018 z dnia 16 maja 2018 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Lamprene (clofazimum) we wskazaniu: gruźlica płuc wielolekooporna, mykobakterioza płuc oraz mykobakterioza dróg rodnych

	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/063/REK/RP_46_2018.pdf [data dostępu: 25.01.2021]
Rekomendacja nr 106/2018 Prezesa AOTMIT	Rekomendacja nr 106/2018 z dnia 6 listopada 2018 r. 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 https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/185/REK/RP_106_2018.pdf [data dostępu: 25.01.2021]
Stanowisko RP nr 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 https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/028/SRP/U_18_156_180514_stanowisko_51_Cicloserina_import_docelowy.pdf [data dostępu: 25.01.2021]
Stanowisko RP nr 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 wielolekooporna, mykobakterioza płuc, mykobakterioza dróg rodnych https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/032/SRP/U_18_155_180514_stanowisko_50_Mycobutin_import_docelowy.pdf [data dostępu: 25.01.2021]
Stanowisko RP nr 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 https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/063/SRP/U_17_151_180507_stanowisko_47_Lamprene_import.pdf [data dostępu: 25.01.2021]
Stanowisko RP nr 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 https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/185/SRP/U_40_402_181029_stanowisko_108_TRECATOR_import.pdf [data dostępu: 25.01.2021]
Szczeklik 2019/2020 WHO 2018	Interna Szczeklika, Mały Podręcznik 2019/2020, Medycyna Praktyczna Global Tuberculosis Report 2018, WHO, 2018
Włodarczyk 2017	M. Włodarczyk, W. Rudnicka, M. Druszczyńska, Gruźlica – zapomniana choroba, o której warto pamiętać, Kosmos 2017, t. 66, nr 2(315), s.313-325
Źródła internetowe	
Cena leku Pretomanid FGK	https://www.wellrx.com/prescriptions/PRETOMANID/New%20York%20Times%20Building%2C%208th%20Avenue%2C%20Nowy%20Jork%2C%20Stany%20Zjednoczone/?freshSearch=true [data dostępu: 15.02.2021]
EMA	https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/pretomanid-fgk [data dostępu: 20.01.2021]
EMA	https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu307513 [data dostępu: 20.01.2021]
EMA	https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pretomanid-fgk-epar-product-information_pl.pdf [data dostępu: 20.01.2021]
EMA	https://www.ema.europa.eu/en/documents/all-authorized-presentations/pretomanid-fgk-epar-all-authorized-presentations_pl.pdf [data dostępu: 18.01.2021]
GBD	http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool [data dostępu: 18.01.2021]
GOV	https://www.gov.pl/web/wsse-poznan/gruzlica [data dostępu: 13.01.2021]
GOV	http://bjp.urpl.gov.pl/sites/default/files/zalaczniki/Wykaz%202020%20Zalaczniki%20Nr%201.pdf [data dostępu: 19.01.2021]
NCT02333799	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02333799 [data dostępu: 18.01.2021]
NCT04179500	https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04179500?term=pretomanid&recrs=abdfh&draw=4&rank=1 [data dostępu: 03.02.2021]
NCT03896750	https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03896750?term=pretomanid&recrs=abdfh&draw=4&rank=2 [data dostępu: 03.02.2021]
NCT02422524	https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02422524?term=pretomanid&recrs=abdfh&draw=4&rank=3 [data dostępu: 03.02.2021]
NCT03086486	https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03086486?term=pretomanid&recrs=abdfh&draw=4&rank=4 [data dostępu: 03.02.2021]
NCT02589782	https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02589782?term=pretomanid&recrs=abdfh&draw=4&rank=5 [data dostępu: 03.02.2021]
NCT03338621	https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03338621?term=pretomanid&recrs=abdfh&draw=4&rank=6 [data dostępu: 03.02.2021]
NCT04081077	https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04081077?term=pretomanid&recrs=abdfh&draw=4&rank=7 [data dostępu: 03.02.2021]
NCT02256696	https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02256696?term=pretomanid&recrs=abdfh&draw=4&rank=8 [data dostępu: 03.02.2021]
NCT04207112	https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04207112?term=pretomanid&recrs=abdfh&draw=4&rank=9 [data dostępu: 03.02.2021]
NCT03237182	https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03237182?term=pretomanid&recrs=abdfh&draw=4&rank=10 [data dostępu: 03.02.2021]
NCT03942354	https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03942354?term=pretomanid&recrs=abdfh&draw=5&rank=11 [data dostępu: 03.02.2021]
Orpha.net	https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=863&Disease_Search_diseaseGroup=tuberculosis&Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group%20of%20diseases=Tuberculosis&title=Tuberculosis&search=Disease_Search_Simple [data dostępu: 18.01.2021]

Skala NICE	https://www.nice.org.uk/guidance/cg3/documents/appendix-4-quality-of-case-series-form2 [data dostępu: 05.02.2021]
Statystyka NFZ	https://statystyki.nfz.gov.pl/ [data dostępu: 05.11.2020]
WHO	https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis [data dostępu: 05.11.2020]

11. Załączniki

13.1. Fragmenty raportu EPAR³⁷

Disease or condition

Tuberculosis in humans is an infectious disease caused by *M. tuberculosis*, which typically affects the lungs (pulmonary tuberculosis) but can affect other sites as well (extra-pulmonary tuberculosis). While incidence rates and mortality for tuberculosis have been falling, the disease remains one of the world's major causes of illness and death – prompting the WHO in 1993 to declare tuberculosis to be a global health emergency. While tuberculosis is found in every country in the world, it disproportionately affects people in resource-poor settings, particularly those in Asia and Africa. Nevertheless, tuberculosis outbreaks still occur in industrialized nations. The WHO estimates that 1.7 billion people—approximately one quarter of the world's population—are infected with *M. tuberculosis* (WHO 2018). Worldwide, in 2017, there were an estimated 10 million incident cases of tuberculosis (9% co-infected with HIV), and 1.6 million people died from tuberculosis. Worldwide, tuberculosis is 1 of the top 10 causes of death and the leading cause from a single infectious agent. Globally in 2017, there were an estimated 330,000 MDR-TB or rifampicin-resistant tuberculosis cases among notified tuberculosis patients. In a survey of 113 countries and 5 territories, the average proportion of MDR-TB cases with XDR-TB was 8.5% (95% CI: 6.2%, 11%), an increase from the 6.2% reported in 2016 (WHO 2017).

Management

MDR-TB refers to disease caused by bacteria resistant to rifampicin and isoniazid. XDR-TB is resistant to at least 4 of the major drugs or drug classes used in tuberculosis therapy, that is, rifampicin, isoniazid, fluoroquinolones, and at least 1 of the injectable aminoglycosides. Consequently, the treatment of XDR-TB is very challenging. Before the very recent introduction in the XDR-TB therapeutic armamentarium of new (bedaquiline) or repurposed (linezolid) drugs for which there is little or no pre-existing resistance, the treatment success rate in XDR-TB patients was extremely poor. Rates of treatment success across the South African studies averaged 14%, with a range of 2% to 22%; outside of South Africa, rates of treatment success were more varied, ranging from 15% to 60%, with only 2 studies reporting rates above 50%.

The success rate for treating XDR-TB has very recently improved due to 1) the use of bedaquiline, which is approved by the EMA and FDA as part of combination regimens to treat adults with MDR-TB, and 2) the increasingly frequent off-label use of linezolid for the treatment of drug-resistant tuberculosis (both drugs used as “add-ons” to pre-existing or modified background regimens). Cure rates of 70-80% with such drug combinations have been reported (Lee 2015, Olayanju 2018). However, in these studies, treatment was very long (around 2 years) and background regimens were complex, including > 10 drugs, oral and injectables. Hence, new shorter and standardized regimens are highly warranted.

³⁷ Assessment report Pretomanid FGK International non-proprietary name: pretomanid Procedure No. EMEA/H/C/005167/0000, EMA 2020

13.2. Cennik technologii lekowych

Tabela 23. Cennik leków zgodnie ze średnim kursem NBP wynoszącym 1USD=3,7186 PLN (na dzień 15.02.2021); 1EUR=4,4809 PLN (na dzień 10.02.2021)

Substancja czynna	Dawka	Jednostka dawki	Postać	Zawartość opakowania	Cena za opakowanie w USD	Cena za opakowanie w EUR	Cena za opakowanie w PLN	Cena za mg w PLN	Źródło
pretomanid	200	mg	tabletki	26					
bedakilina	100	mg	tabletki	24					
bedakilina	100	mg	tabletki	188					
Średnia cena bedakiliny:									Obliczenie
linezolid	600	mg	tabletki powlekane	10					
linezolid	600	mg	tabletki powlekane	10					
Średnia cena linezolidu:									Obliczenie

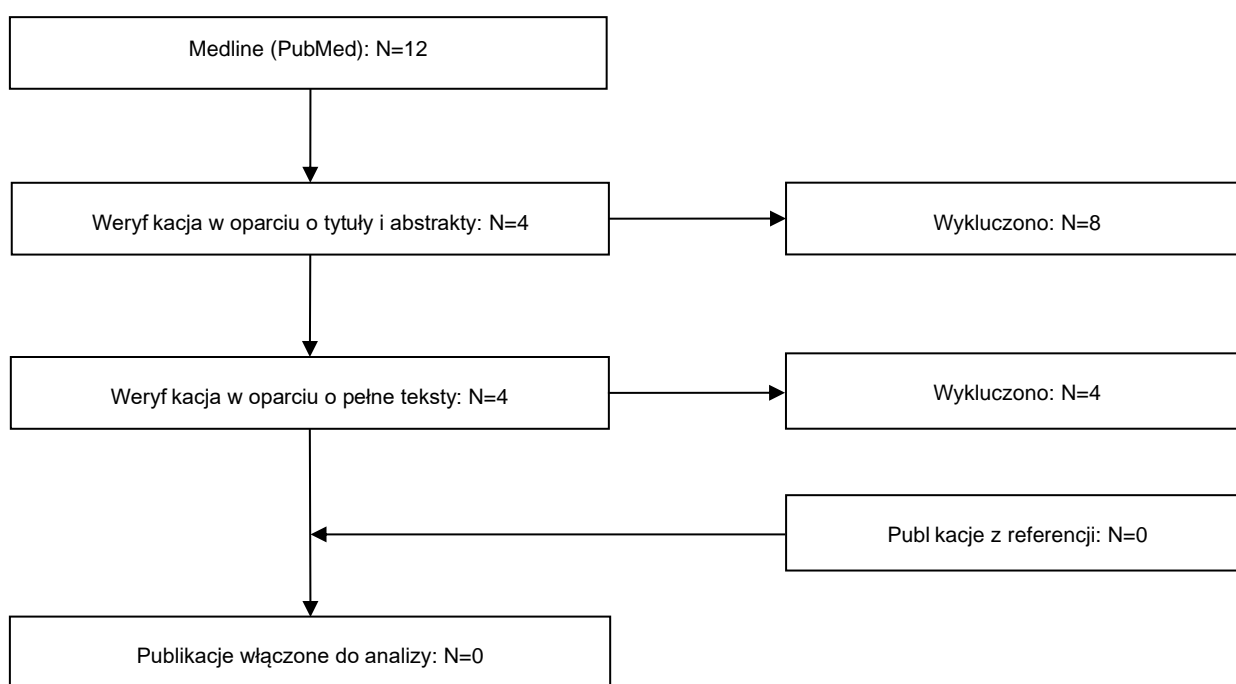
13.3. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 24. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 26.01.2021 r.)

Nr	Zapytanie	Liczba trafień
#1	(pretomanid) AND (english[Filter])	214
#2	((((((cost*) OR (economic*)) OR (pharmacoeconomic*)) OR (CMA)) OR (CUA)) OR (CEA)) AND (english[Filter])	1 305 319
#3	#1 AND #2	12

Źródło: opracowanie własne.

13.4. Diagram selekcji analiz farmakoekonomicznych



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

Tabela 25 przedstawia propozycję programu lekowego dla preparatu Pretomanid FGK w leczeniu gruźlicy lekoopornej (MDR, XDR) przygotowaną na podstawie informacji zawartych w ChPL oraz danych z badania rejestracyjnego przedstawionych na ClinicalTrials.gov. Załączony program stanowi jedynie propozycję i wymaga konsultacji z ekspertami klinicznymi.

Tabela 25. Propozycja projektu programu lekowego dla leczenia gruźlicy lekoopornej (MDR, XDR) preparatem Pretomanid FGK

Leczenie gruźlicy XDR i MDR preparatem Pretomanid FGK w skojarzeniu z bedakiliną i linezolidem		
Populacja docelowa	Szczegółowe warunki stosowania	Monitorowanie bezpieczeństwa i skuteczności
Wskazania do stosowania:	Leczenie pretomanidem powinien rozpocznac i nadzorowac lekarz	OCENA BEZPIECZENSTWA Badania przy kwalifikacji:

Leczenie gruźlicy XDR i MDR preparatem Pretomanid FGK w skojarzeniu z bedakiliną i linezolidem

Populacja docelowa	Szczegółowe warunki stosowania	Monitorowanie bezpieczeństwa i skuteczności
<p><u>Kryteria kwalifikacji</u></p> <p>1) Zgodnie z ChPL do leczenia pretomanidem w skojarzeniu z bedakiliną i linezolidem kwalifikowani są pacjenci dorośli z gruźlicą płuc o rozszerzonej oporności na leki (ang. extensively drug resistant, XDR) lub wielolekoopornej (ang. multidrug-resistant, MDR) nietolerującej leczenia lub niereagującej na leczenie.</p> <p>2) Zgodnie z głównym badaniem rejestracyjnym Nix-TB do leczenia pretomanidem kwalifikowani są pacjenci:</p> <ul style="list-style-type: none"> • z masą ciała \geq 35 kg (w lekkiej odzieży i bez butów). • wyrażą chęć i zdolność do uczestniczenia w zaplanowanych wizytach kontrolnych i poddawania się ocenie badania. • wyrażą zgody na wykonanie testu na obecność wirusa HIV (jeśli test na obecność wirusa HIV został wykonany w ciągu 1 miesiąca przed rozpoczęciem badania, nie należy go powtarzać, o ile można dostarczyć dokumentację to potwierdzającą). Jeśli potwierdzono obecność wirusa HIV, powtórne badanie na obecność wirusa HIV nie jest potrzebne, pod warunkiem że dostępna jest dokumentacja w tym zakresie. • w wieku powyżej 14 roku życia. • z jedną z następujących chorób gruźlicy płuc: <p>a) XDR-TB z:</p> <ul style="list-style-type: none"> - udokumentowanym dodatnim wynikiem posiewu (dla M. tb.) w ciągu 3 miesięcy przed badaniem przesiewowym lub M. tb. potwierdzone w płwocinie na podstawie testu molekularnego w ciągu 3 miesięcy przed lub w trakcie badania przesiewowego; - udokumentowaną opornością na izoniazyd, ryfamycynę, fluorochinolon i preparat do wstrzykiwań w dowolnym czasie lub podczas badań przesiewowych; <p>b) MDR-TB udokumentowaną dodatnimi wynkami posiewów (dla M. tb.) w ciągu 3 miesięcy przed lub w trakcie badania przesiewowego z udokumentowanym brakiem odpowiedzi na leczenie najlepszym dostępnym schematem przez 6 miesięcy lub dłużej przed włączeniem, które w opinii badacza były zgodne z leczeniem;</p> <p>c) MDR-TB udokumentowaną dodatnimi wynkami posiewów (dla M. tb.) w ciągu 3 miesięcy przed lub w trakcie badania przesiewowego, którzy nie są w stanie kontynuować leczenia drugiego rzutu z powodu udokumentowanej nietolerancji na:</p> <ul style="list-style-type: none"> - PAS, etionamid, aminogl kozydy lub fluorochinolony; - bieżące leczenie niewymienione powyżej, które w opinii badacza kwalifikuje pacjenta do badania. 	<p>doświadczony w leczeniu gruźlicy wielolekoopornej.</p> <p>Pretomanid należy podawać stosując leczenie bezpośrednio nadzorowane (ang. directly observed therapy, DOT) lub zgodnie z lokalną praktyką</p> <p><u>Dawkowanie:</u></p> <p>Zalecana dawka to 200 mg (jedna tabletką) pretomanidu raz na dobę przez 26 tygodni.</p> <p>U pacjentów, u których po 26 tygodniach nie wystąpiła oczekiwana odpowiedź na leczenie można rozważyć wydłużenie czasu trwania leczenia. Każdy przypadek należy rozpatrywać indywidualnie.</p> <p>Pretomanid należy podawać wyłącznie w skojarzeniu z bedakiliną (400 mg raz na dobę przez 2 tygodnie, a następnie 200 mg 3 razy na tydzień [z co najmniej 48-godzinnym odstępem między dawkami] doustnie przez łącznie 26 tygodni) i linezolidem (1200 mg na dobę doustnie przez maksymalnie 26 tygodni).</p> <p>Należy zapoznać się z treścią druków informacyjnych bedakiliny i linezolidu, aby uzyskać dodatkowe informacje o stosowaniu tych produktów leczniczych.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Test molekularny potwierdzający <i>Mycobacterium tuberculosis</i>; • Badania potwierdzające oporność na izoniazyd, ryfamycynę, fluorochinolon; • Zdjęcie RTG klatki piersiowej; • Badania laboratoryjne (morfologia krwi, stężenie potasu, wapnia i magnezu w surowicy, aminotransferaza alaninowa [AlAT], aminotransferaza asparaginowa [AspAT], fosfataza zasadowa i bilirubina) • Badanie EKG; • Badania wykluczające ciążę (m.in. test ciążowy). <p><u>Monitorowanie leczenia:</u></p> <p>Podczas stosowania schematu leczenia składającego się z pretomanidu, bedakiliny i linezolidu należy monitorować:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wyniki badań laboratoryjnych dotyczących czynności wątroby (aminotransferaza alaninowa [AlAT], aminotransferaza asparaginowa [AspAT], fosfataza zasadowa i bilirubina) – na początku leczenia oraz przynajmniej raz w tygodniu podczas pierwszego miesiąca leczenia, co drugi tydzień podczas 2. miesiąca, a następnie raz na miesiąc w trakcie leczenia oraz zgodnie z potrzebami. W razie wystąpienia objawów wskazujących na wystąpienie lub nasilenie się zaburzeń czynności wątroby, należy przeprowadzić badanie na obecność wirusowego zapalenia wątroby i przerwać stosowanie innych produktów leczniczych o toksycznym działaniu na wątrobę; • wyniki morfologii krwi - na początku leczenia, po dwóch tygodniach, a następnie co miesiąc; • obserwacja pod kątem objawów dotyczących wzroku, badanie okulistyczne niezwłocznie po wystąpieniu objawów związanych z zaburzeniami wzroku; • stężenie wodorowęglanu i kwasu mlekowego u pacjentów, u których występują nawracające nudności lub wymioty ; • badanie EKG - przynajmniej raz na miesiąc podczas leczenia. <p>OCENA SKUTECZNOŚCI</p> <p>Wskaźnikami oceny efektywności powinny być mierniki analogiczne do punktów końcowych opisanych w badaniu rejestracyjnym Nix-TB, mających bezpośrednie lub prawdopodobne przełożenie na poprawę jakości życia pacjenta lub przeżycie. Kluczowe znaczenie mają:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie (nie wystąpienie zgonu); • czas do zmiany na status negatywny posiewu płwociny w okresie leczenia; • odsetek pacjentów z konwersją posiewów płwociny do statusu negatywnego;

Leczenie gruźlicy XDR i MDR preparatem Pretomanid FGK w skojarzeniu z bedakiliną i linezolidem

Populacja docelowa	Szczegółowe warunki stosowania	Monitorowanie bezpieczeństwa i skuteczności
<ul style="list-style-type: none"> • z zdjęciem RTG klatki piersiowej (wykonane w ciągu roku przed badaniem przesiewowym) z gruźlicą płuc. • którzy są niezdolni do zajścia w ciążę lub stosują skuteczne metody kontroli urodzeń. <p><u>Kryteria dyskwalifikacji</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Dowolny stan (tj. niestabilna choroba, taka jak niekontrolowana cukrzyca lub kardiomiopatia, gruźlica pozapłucna wymagająca rozszerzonego leczenia), w przypadku którego udział w badaniu zagroziłby dobru pacjenta lub zapobiegłby, ograniczył lub zmylił określone w protokole oceny. • Nadużywanie alkoholu lub nielegalnych narkotyków, które zagroziłoby bezpieczeństwu pacjentów lub ich zdolności do przestrzegania wszystkich określonych w protokole wizyt i ocen. • W ocenie badacza oczekuje się, że pacjent nie przeżyje dłużej niż 12 tygodni. • Wynik Karnofsky'ego <50 w ciągu 30 dni przed wejściem do badania. • Wskaźnik masy ciała (BMI) <17 kg/m². • Historia alergii lub znanej nadwrażliwości na którykolwiek z badanych produktów leczniczych lub substancje pokrewne. • Osoby zakażone wirusem HIV z liczbą limfocytów CD4+ ≤ 50 komórek/μl; Dla osób zakażonych wirusem HIV z liczbą limfocytów CD4+ > 50 komórek/μl; <p>a) Obecnie leczony lub będzie musiał rozpocząć terapię antyretrowirusową (ART), która nie jest zgodna z dozwolonymi ART i nie jest uważana za odpowiedniego kandydata do zmiany schematu na ARV, który jest dozwolony. Przykłady dozwolonego leczenia obejmują między innymi następujące:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Schemat oparty na newirapie, składający się z newirapiny w połączeniu z dowolnym NRTI; - Schemat leczenia oparty na Lopinawirze / Ritonawirze (Aluvia™) składający się z Lopinawiru / Ritonawiru (Aluvia™) w połączeniu z dowolnymi NRTI; - Skojarzenie tenofowiru / lamiwudyny / abakawiru należy rozważyć u pacjentów z prawidłową czynnością nerek w celu wyeliminowania krzyżowej toksyczności idowudyny i linezolidu w wyniku mielosupresji; - Alternatywnym schematem, który można rozważyć, jeśli powyższe nie są odpowiednie, jest schemat oparty na inhibitorach potrójnej nukleozydazy odwrotnej transkryptazy (NRTI), składający się z zydowudyny, lamiwudyny i abakawiru, który można ostrożnie stosować. Schematy zawierające zydowudynę należy stosować ze szczególną ostrożnością, ponieważ 		<ul style="list-style-type: none"> • zmiana wagi pacjenta w stosunku do jego masy wyjściowej; • zmiana stanu zdrowia zgłaszanego przez pacjenta w stosunku do stanu wyjściowego. <p>Dodatkowego kontekstu do oceny efektywności leczenia dostarczyć mogą dane o wystąpieniu zdarzeń niepożądanych w stopniu III lub wyższym.</p>

Leczenie gruźlicy XDR i MDR preparatem Pretomanid FGK w skojarzeniu z bedakiliną i linezolidem

Populacja docelowa	Szczegółowe warunki stosowania	Monitorowanie bezpieczeństwa i skuteczności
<p>ziwowudyna i linezolid mogą powodować toksyczne działanie na nerwy obwodowe;</p> <p>- Raltegrawir w połączeniu z nukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy (NRTI).</p> <p>b) Nie można zapewnić dwutygodniowej przerwy między rozpoczęciem IMP a rozpoczęciem ART.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Osoby, które uczestniczyły w innych badaniach klinicznych z dawkowaniem badanych czynników w ciągu 8 tygodni przed rozpoczęciem badania lub aktualnie uczestniczył w badaniu eksperymentalnym obejmującym leczenie środkami leczniczymi. Osoby, które biorą udział w badaniach obserwacyjnych lub są w okresie kontrolnym badania obejmującego terapię lekową, mogą zostać uwzględnione do włączenia. • Znaczna arytmia serca wymagająca leczenia. • Pacjenci z następującymi stanami podczas badania przesiewowego: <ul style="list-style-type: none"> - Odstęp QTcF w EKG > 500 ms. Pacjenci z QTcF > 450 muszą zostać omówieni ze sponsorem medycznym przed przystąpieniem do badania. - Historia dodatkowych czynników ryzyka (np. niewydolność serca, hipokaliemia, wywiad rodzinny w zakresie zespołu długiego QT); - Klinicznie istotne komorowe zaburzenia rytmu; - Pacjenci z innymi nieprawidłowościami serca, które mogą narażać ich na arytmie. • Kobiety, które mają pozytywny wyn k testu ciążowego podczas badań przesiewowych lub są już w ciąży, karmią piersią lub planują poczęcie dziecka w trakcie badania lub w ciągu 6 miesięcy od zakończenia leczenia. Mężczyźni planujący poczęcie dziecka w trakcie badania lub w ciągu 6 miesięcy od zaprzestania leczenia. • Neuropatia obwodowa 3. lub 4. stopnia według DMID lub osoby z neuropatią stopnia 1 lub 2, która w opinii badacza prawdopodobnie ulegnie progresji / pogorszeniu w trakcie badania. • Jednoczesne stosowanie inhibitorów monoaminooksydazy (IMAO) lub wcześniejsze stosowanie w ciągu 2 tygodni od rozpoczęcia leczenia. • Jednoczesne stosowanie serotonergicznych leków przeciwdepresyjnych lub wcześniejsze stosowanie w ciągu 3 dni od przydziału leczenia, jeśli Badacz przewiduje potencjalne ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego w połączeniu z linezolidem. • Jednoczesne stosowanie jakichkolwiek leków, o których wiadomo, że wydłużają odstęp QTc (w tym między innymi amiodaronu, beprydylu, chlorochiny, 		

Leczenie gruźlicy XDR i MDR preparatem Pretomanid FGK w skojarzeniu z bedakiliną i linezolidem

Populacja docelowa	Szczegółowe warunki stosowania	Monitorowanie bezpieczeństwa i skuteczności
<p>chloropromazyny, cyzaprydu, cyklobenzapryny, klarytromycyny, dizopiramidu, dofetylidu, domperidonu, droperydolu, erytromycyny, lewometadyli, mezorydazyna, metadon, pentamidyna, pimozyd, prokainamid, chinidyna, sotalol, sparfloksacyna, tiorydazyna).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jednoczesne stosowanie jakiegokolwiek leku, o którym wiadomo, że wywołuje zahamowanie czynności szpiku kostnego. • Stosowanie jakichkolwiek leków lub substancji w ciągu 30 dni przed podaniem, o których wiadomo, że są silnymi inhibitorami lub induktorami enzymów cytochromu P450 (w tym między innymi chinidyny, tyraminy, ketokonazolu, flukonazolu, testosteronu, chininy, gestodenu, metyraponu, fenelzyny, doksorubicyny, troleandomycyny), cyklobenzapryna, erytromycyna, kokaina, furafilina, cymetydyna, dekstrometorfan). Wyjątki mogą być uczynione dla osobników, którzy otrzymali 3 dni lub mniej jednego z tych leków lub substancji, jeśli wystąpił okres wypłukiwania przed podaniem IMP równy co najmniej 5 okresom półtrwania tego leku lub substancji. • Pacjenci mogli być wcześniej leczeni z powodu DS / MDR-TB (z określonymi wyjątkami dla bedakiliny i / lub linezolidu, pod warunkiem, że leczenie zostanie / zostało przerwane co najmniej 3 dni przed przepisaniem leczenia. • Pacjenci nie powinni otrzymywać bedakiliny lub linezolidu dłużej niż przez 2 tygodnie przed włączeniem do badania / pierwszą dawką IMP. • Osoby z następującą toksycznością w badaniach przesiewowych: <ul style="list-style-type: none"> a) stężenie potasu w surowicy poniżej dolnej granicy normy dla laboratorium; b) poziom hemoglobiny stopnia 2 lub wyższy (<8,0 g / dl); c) płytki krwi stopnia 2 lub wyższego (<75 000 / mm³); d) bezwzględna liczba neutrofilii (ANC) <1000 / mm³; e) aminotransferaza asparaginianowa (AST); <ul style="list-style-type: none"> - stopień 3 lub wyższy (> 3,0 x ULN) do wykluczenia; - większe niż ULN muszą być omówione i zatwierdzone; f) aminotransferaza alaninowa: <ul style="list-style-type: none"> - stopień 3 lub wyższy (> 3,0 x ULN) do wykluczenia; - większe niż ULN muszą zostać omówione i zatwierdzone; g) bilirubina całkowita: <ul style="list-style-type: none"> - stopień 3 lub wyższy (≥2,0 x ULN) lub jeśli ≥1,5 do 2,0 x ULN, gdy towarzyszy mu 		

Leczenie gruźlicy XDR i MDR preparatem Pretomanid FGK w skojarzeniu z bedakiliną i linezolidem		
Populacja docelowa	Szczegółowe warunki stosowania	Monitorowanie bezpieczeństwa i skuteczności
<p>wzrost w innych testach czynnościowych wątroby (ALT, AST, A k Phos lub GGT);</p> <p>- 1-1,5 x ULN musi zostać omówione i zatwierdzone;</p> <p>h) bilirubina bezpośrednia:</p> <p>- większe niż ULN do wykluczenia;</p> <p>i) poziom kreatyniny w surowicy ponad 2-krotność górnej granicy normy;</p> <p>j) a bumina <32 g / l.</p>		

Źródło: Opracowanie własne, na podstawie ChPL Pretomanid FGK https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pretomanid-fgk-epar-product-information_pl.pdf [data dostępu: 08.02.2021] i badania rejestracyjnego Nix-TB <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02333799> [data dostępu: 08.02.2021]