

## ANNEX 2. Marc GRADE de l'evidència a la decisió per a recomanacions clíniques

En els següents enllaços trobareu una versió interactiva d'aquest marc que inclou informació de subgrups: <http://ietd.epistemonikos.org/#/frameworks/54992ce9352a502d58179c5c/question> y <http://dbep.gradepro.org/profile/3879A46D-7E19-FEBA-9B96-BC2B3F996EB1>



Marc interactiu de l'evidència a la decisió

**Autors:** A. Oxman, P. Alonso-Coello, J. Moberg, H. Schunemann.

**Data:** febrer de 2015.

### 1. Cal afegir bedaquilina a un règim terapèutic estàndard segons les recomanacions de l'OMS en pacients amb tuberculosi multiresistent (MDR-TB, sigles en anglès)?

## PREGUNTA

### *Detalls de la pregunta*

**Problema:** persones amb tuberculosi multiresistent (MDR-TB).

**Opció:** bedaquilina + tractament estàndard per a l'MDR-TB.

**Comparació:** només tractament estàndard per a l'MDR-TB (règim terapèutic amb fàrmacs recomanats per l'OMS).

**Desenllaços principals:** curació en finalitzar l'estudi, esdeveniments adversos greus, mortalitat, temps de conversió, conversió del cultiu al final del tractament i resistència adquirida a altres fàrmacs.

**Marc:** a escala mundial, clíniques d'MDR-TB.

**Perspectiva:** poblacional.

**Conflictes d'interessos:** el panel ha informat que els seus membres van declarar conflictes d'interessos de caràcter menor o no en van declarar cap.

### *Antecedents*

L'aparició de la farmacoresistència és una amenaça greu per al control i el tractament de la tuberculosi (TB) a escala mundial. L'OMS estima que hi ha aproximadament 310.000 casos d'MDR-TB (resistent almenys a la rifampicina i isoniazida) entre els pacients amb TB notificats el 2011. Els règims terapèutics de l'MDR-TB disten de ser satisfactoris: la durada total és  $\geq 20$  mesos i cal administrar diàriament fàrmacs que són més tòxics i menys efectius que els usats per a la TB farmacosensible.

## AVALUACIÓ

### Problema

#### El problema, constitueix una prioritat?

JUDICI

<input type="checkbox"/> No se sap	<input type="checkbox"/> Varia	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Probablement no	<input type="checkbox"/> Probablement sí	<input checked="" type="checkbox"/> Sí
---------------------------------------	-----------------------------------	--------------------------------	--	--	---

#### Evidència procedent de la recerca

Dels pacients amb MDR-TB a nivell mundial que van començar tractament el 2009, només el 48% va rebre el tractament de manera satisfactòria. Aquesta dada és el resultat de l'elevada mortalitat (15%) i de les pèrdues de seguiment (28%), habitualment associades a reaccions adverses als fàrmacs, entre altres factors. [2]

### Efectes desitjats

#### Quina és la magnitud dels efectes desitjats que es preveuen?

JUDICI

<input type="checkbox"/> No se sap	<input type="checkbox"/> Varia	<input type="checkbox"/> No important	<input type="checkbox"/> Petita	<input type="checkbox"/> Moderada	<input checked="" type="checkbox"/> Gran
---------------------------------------	-----------------------------------	--	------------------------------------	--------------------------------------	---

#### Evidència procedent de la recerca

Resum de les troballes: la bedaquilina per a la tuberculosi multiresistent ([veure aquí una versió interactiva](#), adaptada de la guia per al tractament de l'MDR-TB de l'OMS: The Use of Bedaquiline in the Treatment of Multidrug-Resistant Tuberculosis: Interim Policy Guidance. Geneve: World Health Organization; 2013. [2])

**Participants:** persones amb tuberculosi multiresistent (MDR-TB).

**Intervenció:** bedaquilina + tractament estàndard per a l'MDR-TB.

**Comparació:** només tractament estàndard per a l'MDR-TB (règim terapèutic amb fàrmacs recomanats per l'OMS).

Outcomes	Plain language statements	Absolute Effect Without bedaquiline	With bedaquiline	Relative effect (95% CI) N° of participants & studies	Certainty of the evidence GRADE
<b>Cured by end of study</b> <sup>(1)</sup> Follow-up: 120 weeks	<i>Bedaquiline may increase the number of patients cured.</i>	32 per 100	58 per 100	RR 1.81 (1.26 to 2.31) Based on data from 132 patients in 1 study	⊕⊕○○ Low <sup>(1)</sup>
<b>Serious adverse events</b> <sup>(1)</sup> Follow-up: 24 week treatment phase	<i>It is uncertain whether bedaquiline increases the number of patients who have adverse effects.</i>	2 per 100	7 per 100	RR 3.6 (0.77 to 14) Based on data from 207 patients in 2 studies	⊕○○○ Very low <sup>(1)</sup>
<b>Mortality</b> <sup>(1)</sup> Follow-up: 120 weeks	<i>It is uncertain whether bedaquiline increases the number of patients who die.</i>	1 <sup>(1)</sup> per 100	11 per 100	RR 9.23 <sup>(1)</sup> (1.2 to 72.95) Based on data from 160 patients in 1 study	⊕○○○ Very low <sup>(1)</sup>
<b>Time to conversion</b> <sup>(1)</sup> Follow-up: 24 weeks	<i>Bedaquiline may decrease the time to conversion</i>	Median 42 days less (from 125 days without bedaquiline to 83 days with bedaquiline)		-	⊕⊕○○ Low
<b>Culture conversion at end of treatment phase</b> Follow-up: 24 weeks	<i>Bedaquiline may increase the number of patients with a negative culture at the end of the treatment phase.</i>	58 per 100	79 per 100	RR 1.37 (1.1 to 1.77) Based on data from 132 patients in 1 study	⊕⊕○○ Low <sup>(1)</sup>
<b>Acquired resistance to other drugs</b> <sup>(1)</sup> Follow-up: 72 weeks	<i>It is uncertain whether bedaquiline reduces the number of patients with acquired resistance to other drugs.</i>	25 <sup>(1)</sup> per 100	19 per 100	RR 0.39 (0.11 to 1.4) Based on data from 37 patients in 1 study	⊕○○○ Very low <sup>(1)</sup>

## Efectes no desitjats

Quina és la magnitud dels efectes no desitjats que es preveuen?

JUDICI

<input type="checkbox"/> No se sap	<input type="checkbox"/> Varia	<input checked="" type="checkbox"/> Gran	<input type="checkbox"/> Moderada	<input type="checkbox"/> Petita	<input type="checkbox"/> No important
------------------------------------	--------------------------------	--	-----------------------------------	---------------------------------	---------------------------------------

## Evidència procedent de la recerca

Veure la taula anterior del resum de les troballes.

## Certesa de l'evidència

Quina és la certesa global de l'evidència dels efectes?

## JUDICI

<input type="checkbox"/> No hi ha estudis inclosos	<input checked="" type="checkbox"/> <b>Molt baixa</b>	<input type="checkbox"/> Baixa	<input type="checkbox"/> Moderada	<input type="checkbox"/> Alta
---	--	-----------------------------------	--------------------------------------	----------------------------------

### Evidència procedent de la recerca

Veure el resum anterior de les troballes.

### Valors

**Hi ha incertesa, o variabilitat, important en el valor que donen les persones als resultats principals?**

## JUDICI

<input checked="" type="checkbox"/> <b>Incertesa o variabilitat important</b>	<input type="checkbox"/> Incertesa o variabilitat possiblement important	<input type="checkbox"/> Incertesa o variabilitat probablement important	<input type="checkbox"/> Incertesa o variabilitat no important
--	---	---	---

### Evidència procedent de la recerca

No s'ha trobat evidència.

### Consideracions addicionals

Els pacients van considerar com resultats crítics l'èxit del tractament (curació en finalitzar l'estudi), els esdeveniments adversos greus i la mortalitat. D'altra banda, van considerar importants, però no crítics, el temps de conversió del cultiu i la resistència. El panel considera que, si bé hi ha poca variabilitat en el valor que donen les persones a evitar la mort, hi ha incertesa i probable variabilitat en el valor que atorguen als altres resultats.

En el cas de pacients amb diagnòstic d'MDR-TB recent, és probable que l'èxit del tractament no compensi el risc de rebre un fàrmac nou amb un augment potencial de la mortalitat, efectes adversos greus i certesa de l'evidència molt baixa. En el cas de pacients amb tuberculosi ultraresistent i opcions limitades, en cas de tenir-les, el panel va determinar que és probable que els efectes desitjats compensin els indesitjats.

### Balanç entre els efectes

**L'equilibri entre els efectes desitjats i els no desitjats, afavoreix l'opció o la comparació?**

## JUDICI

<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Varia	<input type="checkbox"/> Afavoreix la comparació	<input checked="" type="checkbox"/> <b>Probablement afavoreix la comparació</b>	<input type="checkbox"/> Ni l'opció ni la comparació	<input type="checkbox"/> Probablement afavoreix l'opció	<input type="checkbox"/> Afavoreix l'opció
--------------------------------	-----------------------------------	---	--	---	--	---

## Evidència procedent de la recerca

Veure la taula anterior del resum de les troballes.

### **Recursos necessaris**

#### Quina és la magnitud dels recursos necessaris (costos)?

JUDICI

<input type="checkbox"/> No se sap	<input checked="" type="checkbox"/> Varia	<input type="checkbox"/> Costos alts	<input type="checkbox"/> Costos moderats	<input type="checkbox"/> Costos o estalvi mínim	<input type="checkbox"/> Estalvi moderat	<input type="checkbox"/> Estalvi gran
---------------------------------------	--	---	---	--	---	--

## Evidència procedent de la recerca

Les dades dels costos del cas base a cada país es van treure d'estudis publicats [1], i els autors van proporcionar dades suplementàries addicionals. Per a les primeres estimacions del cost unitat per cada tractament amb bedaquilina es va usar un règim de cost de 900 dòlars EUA (en el cas de països en la llista d'elegibilitat del Fons Mundial) i de 3.000 dòlars EUA (en el cas d'altres països) per un cicle complet de bedaquilina basant-se en les estimacions de Janssen. A més, es van sumar els costos de quatre electrocardiogrames.

Per estimar el possible estalvi en costos d'un cicle reduït amb bedaquilina, es van estimar els costos d'una fase intensiva de sis mesos. Els costos de la fase intensiva de vuit mesos es van ajustar per tenir en compte les reduccions en l'hospitalització i en la durada necessària per al tractament amb agents de segona línia per via parenteral (fàrmacs injectables per a la tuberculosi). En els casos en què no es va recórrer àmpliament a l'hospitalització en la fase intensiva de tractament (Perú i Nepal) es va aplicar una reducció en el cost de les visites a la clínica. Els altres costos (gestió del programa, cost de les proves, etc.) es van assumir amb normalitat perquè fossin iguals als costos del règim de tractament no reduït amb bedaquilina.

### **Certesa de l'evidència dels recursos necessaris**

#### Quina és la certesa de l'evidència dels recursos necessaris (costos)?

JUDICI

<input type="checkbox"/> No hi ha estudis inclosos	<input checked="" type="checkbox"/> Molt baixa	<input type="checkbox"/> Baixa	<input type="checkbox"/> Moderada	<input type="checkbox"/> Alta
---	---	-----------------------------------	--------------------------------------	----------------------------------

## Evidència procedent de la recerca

Els resultats van ser ambigus en àrees amb rendes baixes i van dependre molt de les assumpcions sobre la generalització als contextos habituals dels resultats de l'assaig. El grup d'experts va observar que es necessitarien més anàlisis per provar la fortalesa de les

assumpcions en diferents contextos i per a avaluar per separat fins a quin punt és assequible [1].

## Cost-efectivitat

### El cost-efectivitat de l'opció, afavoreix l'opció o la comparació?

JUDICI

<input type="checkbox"/> No se sap	<input type="checkbox"/> Varia	<input type="checkbox"/> Afavoreix la comparació	<input type="checkbox"/> Probablement afavoreix la comparació	<input type="checkbox"/> Ni l'opció ni la comparació	<input checked="" type="checkbox"/> Probablement afavoreix l'opció	<input type="checkbox"/> Afavoreix l'opció
---------------------------------------	-----------------------------------	---	--	---	---	---

### Evidència procedent de la recerca

Un consultor independent contractat per l'OMS va modelitzar el cost-efectivitat incremental d'afegir bedaquilina als règims terapèutics per a l'MDR-TB recomanats per l'OMS per tal que un grup d'experts ho revisés [2]. El model assumia que s'afegiria bedaquilina al tractament de tots els pacients que comencessin tractament per a l'MDR-TB. Es van examinar diversos escenaris per mesurar el cost-efectivitat de la bedaquilina en aquests contextos. D'acord amb les assumpcions del model, es van valorar com rendibles els règims terapèutics amb bedaquilina en la majoria dels escenaris. No obstant això, els resultats van ser ambigus en les àrees amb rendes baixes i van dependre molt de les assumpcions sobre la generalització dels resultats de l'assaig als contextos habituals.

### Consideracions addicionals

El cost-efectivitat varia entre els contextos segons les dades i les suposicions en què es basa el model, que poden no reflectir situacions reals. A més, el model emprat per a l'anàlisi de cost-efectivitat tenia algunes limitacions (p. ex. : no incloïa els esdeveniments adversos greus, l'efecte en la transmissió, etc.).

Atès que la recomanació del grup d'experts és que s'usi bedaquilina només en subgrups seleccionats de tots els pacients amb MDR-TB (en lloc de en tots els pacients amb MDR-TB inclosos en l'anàlisi de cost-efectivitat), es necessita que el model de cost-efectivitat millori per tal que hi hagi resultats disponibles per a aquests subgrups.

## Equitat

### Quin seria l'impacte sobre equitat en salut?

JUDICI

<input checked="" type="checkbox"/> No se sap	<input type="checkbox"/> Varia	<input type="checkbox"/> Baix	<input type="checkbox"/> Probablement baix	<input type="checkbox"/> Probablement nul	<input type="checkbox"/> Probablement alt	<input type="checkbox"/> Alt
--	-----------------------------------	----------------------------------	---	--	--	---------------------------------

### Evidència procedent de la recerca

No s'ha trobat evidència.

### Consideracions addicionals

És complicat valorar si la bedaquilina tindria un impacte sobre l'equitat a causa de la incertesa sobre fins a quin punt és assequible i els seus efectes. Si és efectiva però no està disponible per a algunes persones perquè no és assequible ni accessible, l'equitat disminueix. La manca d'accessibilitat al monitoratge també pot minvar l'equitat. D'altra banda, el panel opina que, en la mesura que els efectes desitjats de la bedaquilina compensen els no desitjats, garantir el seu accés a pacients amb tuberculosi ultraresistent podria augmentar l'equitat.

### Acceptabilitat

**Per a les principals parts interessades, l'opció és acceptable?**

JUDICI

<input type="checkbox"/> No se sap	<input checked="" type="checkbox"/> Varia	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Probablement no	<input type="checkbox"/> Probablement sí	<input type="checkbox"/> Sí
---------------------------------------	--	--------------------------------	--	---	--------------------------------

### Evidència procedent de la recerca

No s'ha trobat evidència.

### Consideracions addicionals

Pot ser que part del personal sanitari es mostri reticent a tractar els pacients amb bedaquilina, ja que la certesa de l'evidència és molt baixa mentre que la possibilitat de mortalitat és alta i els efectes adversos greus. D'altra banda, el panel ha establert que també hi pot haver qui es mostri reticent a no tractar pacients amb mal pronòstic.

### Factibilitat

**És factible implementar l'opció?**

JUDICI

<input type="checkbox"/> No se sap	<input checked="" type="checkbox"/> Varia	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Probablement no	<input type="checkbox"/> Probablement sí	<input type="checkbox"/> Sí
---------------------------------------	--	--------------------------------	--	---	--------------------------------

### Evidència procedent de la recerca

No s'ha trobat evidència.

### Consideracions addicionals

Els costos i les restriccions reguladores poden obstaculitzar l'augment de l'ús de la bedaquilina. El panel creu que les comorbiditats (especialment les cardiopaties i hepatopaties) s'haurien de tractar i monitorar clínicament.

## CONCLUSIONS

### Tipus de recomanacions

<input type="checkbox"/> Recomanació forta contra l'opció	<input type="checkbox"/> Recomanació condicional contra l'opció	<input type="checkbox"/> Recomanació condicional a favor de l'opció o de la comparació	<input checked="" type="checkbox"/> Recomanació condicional a favor de l'opció	<input type="checkbox"/> Recomanació forta a favor de l'opció
---	--	--	---	---

### Recomanació

El panel suggereix que s'afegeixi bedaquilina a un règim terapèutic per a l'MDR-TB recomanat per l'OMS en pacients adults amb les següents condicions (recomanació condicional, qualitat de l'evidència molt baixa):

- segons les recomanacions de l'OMS, no es pot dissenyar un règim terapèutic efectiu amb quatre fàrmacs de segona línia recomanats a més de pirazinamida;
- hi ha evidència documentada de la resistència a les fluoroquinolones a més de la multiresistència.

A més a més:

- Els pacients han de seguir un procés de presa de decisions degudament informat.
- La bedaquilina s'ha d'utilitzar amb precaució en persones amb infecció per VIH, així com en pacients amb comorbiditats (com la diabetis) o persones que consumeixin drogues o alcohol, ja que la informació és limitada o inexistent.
- La bedaquilina s'ha d'utilitzar durant un màxim de sis mesos amb les dosis suggerides: 400 mg diaris durant les dues primeres setmanes i, després, 200 mg, tres vegades per setmana durant les 22 setmanes restants).
- No s'ha d'afegir bedaquilina sola a cap règim terapèutic que ha fracassat.
- És imperatiu realitzar proves inicials i establir un monitoratge per detectar la prolongació de l'interval QT i l'aparició d'arrítmies.
- Les comorbiditats (especialment les hepatopaties i cardiopaties) s'han de tractar i monitorar clínicament.



- En cas que no hi hagi una prova específica de farmacosenibilitat a la bedaquilina, la resistència a aquest fàrmac s'ha de monitorar mitjançant la mesura de les concentracions inhibidores mínimes (MIC, sigla de l'anglès *Minimum Inhibitory Concentrations*).

### **Justificació**

Atesos els importants danys potencials i la incertesa tant sobre els beneficis com sobre els danys de la bedaquilina, el panel ha conclòs que la majoria de pacients optaria per no rebre bedaquilina. No obstant això, en el cas dels pacients amb TB ultraresistent i amb nul·les o poques opcions, el panel va concloure que la majoria de pacients triaria rebre bedaquilina.

Aquesta recomanació és condicional i s'ha d'implementar només en subpoblacions molt concretes i en circumstàncies molt específiques. A més, la recomanació és provisional, ja que el panel ha decidit revisar-la el 2015 o abans si es disposés de dades sobre l'eficàcia i seguretat de la bedaquilina (obtingudes d'estudis de postcomercialització o d'estudis i assajos en curs).

### **Justificació detallada**

**Efectes desitjats:** més pacients van rebre tractament amb bedaquilina de forma satisfactòria (curació en finalitzar l'estudi) en comparació amb el tractament sense bedaquilina (26 més per 100; IC del 95%: de 8 a 42 més).

**Efectes no desitjats:** hi va haver més morts (10 més per 100; IC del 95%: de 0 a 53 més) i més esdeveniments adversos greus (5 més; IC del 95%: de 0 a 25 més) amb bedaquilina en comparació amb el tractament sense bedaquilina.

**Certesa de l'evidència:** la qualitat de l'evidència de mortalitat i els esdeveniments adversos greus fou molt baixa, i la qualitat de l'evidència de tractament satisfactori fou baixa (curació en finalitzar el tractament) a causa de la imprecisió (grandària de la mostra petita i pocs esdeveniments), el risc de biaix (exclusió inadequada de 19 pacients assignats aleatòriament) i l'ús d'un resultat intermedi (conversió cultiu).

**Valors:** si bé hi ha poca variabilitat en el valor que donen les persones a evitar la mort, hi ha incertesa i probable variabilitat pel que fa al valor que atorguen a la resta de resultats.

**Balanç entre els efectes:** en el cas de pacients amb diagnòstic d'MDR-TB recent, és probable que l'augment de l'èxit del tractament (curació en finalitzar l'estudi) no compensi el risc de rebre un fàrmac nou amb un augment potencial de la mortalitat, els efectes adversos greus i la qualitat de l'evidència molt baixa. En el cas de pacients amb tuberculosi ultraresistent, amb opcions nul·les o limitades, és probable que els efectes desitjats compensin els indesitjats.

### ***Consideracions de subgrups***

Se suggereix bedaquilina únicament per a pacients amb TB ultraresistent en condicions específiques.

### ***Consideracions per a la implementació***

- Cal crear un procés per assegurar que els pacients prenguin decisions informades.
- Cal disposar d'equipament per realitzar les proves inicials i el monitoratge per detectar prolongació de l'interval QT i arrítmia.
- Cal monitorar les cardiopaties i hepatopaties.

### ***Monitoratge i avaluació***

- Cal reforçar a nivell nacional la notificació espontània de reaccions adverses al fàrmac i crear un procediment de farmacovigilància activa entre els grups de pacients tractats amb el fàrmac.
- Cal vigilar la resistència a la bedaquilina.
- Cal vigilar la resistència a altres fàrmacs per a la tuberculosi seguint les recomanacions de l'OMS.

### ***Prioritats de recerca***

- S'han d'accelerar els assaigs clínics de fase 3 sobre l'eficàcia i la seguretat de la bedaquilina en el tractament de l'MDR-TB, prestant especial atenció a la mortalitat (causes de la mort incloses).
- El desenvolupament d'una prova fiable per a la resistència a la bedaquilina.
- Estudis de farmacocinètica, seguretat i eficàcia en poblacions específiques (nens, pacients amb VIH, consumidors de drogues i alcohol, gent gran, embarassades, persones amb TB extrapulmonar i diabètics).
- Estudis de seguretat que incloguin el tipus, la freqüència i la gravetat dels esdeveniments adversos (a curt i a llarg termini).
- Interaccions fàrmac-fàrmac, incloses les interaccions amb altres fàrmacs per a la TB ja existents i d'altres de nous i antiretrovirals.
- Impacte sobre la mortalitat (incloent-hi la causa de la mort).
- Adquisició de resistència a la bedaquilina i a altres fàrmacs per a la TB.
- Durada del tractament i administració de les dosis.
- Valors dels pacients.
- Més recerca sobre la validesa de la conversió del cultiu com a marcador indirecte del resultat del tractament.

## PERFIL DE L'EVIDÈNCIA

**Perfil de l'evidència:** afegir bedaquilina a un règim terapèutic estàndard seguint les recomanacions de l'OMS, millora els resultats dels pacients amb MDR-TB?

**Referència:** World Health Organization. The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: Interim policy guidance. Geneva: World Health Organization, 2013.

Avaluació de l'evidència							Núm. de pacients		Efecte		Certesa de l'evidència	Importància
Núm. d'estudis	Disseny	Risc de biaix	Inconsistència	Manca de relació directa	Imprecisió	Altres consideracions	Bedaquilina afegida a SLBR	Només SLBR	Relatiu (IC del 95%)	Absolut (IC del 95%)		
Persones curades en finalitzar l'estudi: seguiment de 120 setmanes (C208 Fase 2: mITT) <sup>1,2</sup>												
1	Assaigs aleatoritzats	No important <sup>4</sup>	No important	Important <sup>5</sup>	Important <sup>5</sup>	Cap	38/66 <sup>1</sup> (57,6%)	21/66 <sup>1</sup> (31,8%)	<b>RR 1,81</b>  (de 1,26 a 2,31) <sup>3,6</sup>	260 més per 1.000 (de 80 més a 420 més)	⊕⊕⊕⊕ BAIXA	CRÍTICA
Esdeveniments adversos greus durant la fase de recerca de tractament de 24 setmanes (C208 Fases 1 y 2: ITT) <sup>7</sup> (avaluats mitjançant els resultats clínics i de laboratori)												
2	Assaigs aleatoritzats	No important	No important	Important <sup>12</sup>	Molt important <sup>3</sup>	Cap	7/102 <u>10</u> (6,9%)	2/105 (1,9%)	<b>RR 3,6</b>  (de 0,77 a 14,00)	50 més per 1.000 (de 0 a 250 més)	⊕⊕⊕⊕ MOLT BAIXA	CRÍTICA
Mortalitat fins a la finalització de l'estudi al cap de 120 setmanes (C208 Fase 2: ITT) (morts notificades)												
1	Assaigs aleatoritzats	No important	No important	Important <sup>12</sup>	Molt important <sup>3</sup>	Cap	9/79 <sup>11</sup>  (11,4%)	1/81 <sup>11</sup>  (1,2%)	<b>RR 9,23</b>  (de 1,20 a 72,95) <sup>13,14</sup>	102 més per 1.000 (de 2 més a 888 més)	⊕⊕⊕⊕ MOLT BAIXA	CRÍTICA
Temps de conversió en 24 setmanes <sup>15</sup> (C208 Fase 2: mITT <sup>1</sup> ) (mesurat amb criteris de valoració microbiològics - MGIT960)												
1	Assaigs aleatoritzats	No important <sup>4</sup>	No important	Important <sup>16</sup>	Important <sup>3</sup>	Cap	n = 66 <sup>1</sup> mediana = 83 dies	n = 66 <sup>1</sup> mediana = 125 dies		Mediana de 42 dies menys <sup>17</sup>	⊕⊕⊕⊕ BAIXA	CRÍTICA
Conversió del cultiu al cap de 24 setmanes <sup>18</sup> (C208 Fase 2: mITT <sup>1</sup> ) (avaluat mitjançant criteris de valoració microbiològics - MGIT960).												
1	Assaigs aleatoritzats	No important <sup>4</sup>	No important	Important <sup>16</sup>	Important <sup>3</sup>	Cap	52/66 <sup>1</sup> (78,8%)	38/66 <sup>1</sup> (57,6%)	<b>RR 1,37</b>  (de 1,1 a 1,77) <sup>19</sup>	21 més per 100 (de 6 més a 44 més) <sup>24</sup>	⊕⊕⊕⊕ BAIXA	CRÍTICA
Resistència adquirida a les fluoroquinolones, els aminoglucòsids o a la capreomicina al cap de 72 setmanes <sup>21</sup> (C208 Fase 2: mITT) <sup>20</sup> (avaluat mitjançant criteris de valoració microbiològics).												
1	Assaigs aleatoritzats	Important <sup>22</sup>	No important	Important <sup>16</sup>	Molt important <sup>3</sup>	Cap	2/10 <sup>20</sup> (20%)	14/27 <sup>20</sup> (51,9%)	<b>RR 0,39</b>  (de 0,11 a	32 menys per 100 (de 46 menys a 21 més)		CRÍTICA

Avaluació de l'evidència							Núm. de pacients		Efecte		Certesa de l'evidència	Importància
Núm. d'estudis	Disseny	Risc de biaix	Inconsistència	Manca de relació directa	Imprecisió	Altres consideracions	Bedaquilina afegida a SLBR	Només SLBR	Relatiu (IC del 95%)	Absolut (IC del 95%)		
								7/27 (25,9%) <sup>24</sup>	1,40 <sup>23</sup>	6 menys (de 22 menys a 34 més) <sup>24</sup>	⊕⊕⊕⊕ MOLT BAIXA	

1. La població per intenció de tractar modificada (mITT) en l'assaig C208 contenia 66 subjectes en cada grup d'aleatorització després d'excloure a 13 individus (16,5%) tractats amb bedaquilina i 15 subjectes (18,5%) tractats amb placebo que no tenien *Mycobacterium* TB multiresistent ni preultraresistent a l'inici o els resultats dels quals d'MGIT no es van considerar avaluable.
2. La curació està definida com a cinc cultius negatius consecutius durant els 12 mesos finals de tractament; o, en cas que només es notifiqui un cultiu positiu durant aquest període, aleshores tres cultius negatius consecutius més de mostres preses amb una diferència de com a mínim 30 dies.
3. Dades de final de l'estudi obtinguts de la diapositiva proporcionada per Janssen després de la reunió amb l'FDA. En aquesta diapositiva s'esmenta l'"èxit del tractament", però més endavant l'empresa va aclarir que s'estava fent servir la mateixa definició de "curació" de l'OMS.
4. Representativitat de la població per intenció de tractar modificada (mITT) (assumpció dels per a la població ITT).
5. La petita grandària de la mostra i l'ampli interval de confiança resultant limiten la precisió: poques (= greus) o molt poques (= molt greus) observacions.
6. Aquesta diferència és estadísticament significativa (Fisher,  $p = 0,005$ ; Pearson,  $p = 0,003$ ).
7. Anàlisi en la població per intenció de tractar (ITT), C208 Fases 1 i 2 combinades ( $n = 102$  en el grup de la bedaquilina, 105 en el grup de placebo).
8. Veure: Janssen, document informatiu per a la reunió amb el comitè assessor de fàrmacs antiinfecciosos (Briefing document to the Anti-Infective Drugs Advisory Committee Meeting, 28 November 2012. NDA 204-384), denominat "BD". La Taula 2 del BD, pàgina 14; taula 51, pàgina 184; i les diapositives preparades per Janssen i presentades davant l'FDA en aquesta reunió (denominada "JRD"), JRD diapositiva 71.
9. El risc d'efectes secundaris (ex.: prolongació de l'interval QT) podria ser més gran si es fes servir la clofazimina; preocupació perquè el seguiment sigui curt malgrat la llarga semivida de la bedaquilina.
10. Veure diapositiva 63 de JRD.
11. Veure Taula 45 BD, Annex 4; Anàlisi en la població per intenció de tractar, assaig C208 de Fase 2 ( $n = 79$  en el grup de la bedaquilina, 81 en el de placebo); mortalitat entre tots els subjectes exposats a bedaquilina en l'estudi de fase 2 C208, independentment de quan van succeir les morts (és a dir, incloent morts després de les 120 setmanes), recompte de 10 morts en el grup bedaquilina i dues morts en el grup placebo. Tenint en compte el nombre de morts estrictament fins al punt de tall de 120 setmanes, hi ha hagut 9 morts en el grup bedaquilina i una al grup placebo. S'han fet servir les dades crues per a la mortalitat a 120 setmanes en el grup bedaquilina i placebo (aquí s'han corregit els nombres dels documents de referència).
12. Preocupació perquè si s'administra un tractament antiretroviral a pacients amb VIH, es poden donar interaccions fàrmac-fàrmac i afectar la mortalitat i als esdeveniments adversos greus.
13. Test exacte de Fisher,  $p = 0,017$ ; Pearson,  $p = 0,014$ .

14. El desequilibri entre les morts no està clar. Ni els factors clínics (com l'estadi de VIH o la gravetat d'una malaltia) ni els resultats clínics (millora de la malaltia o no) semblen estar associats a un major/menor risc de mort.
15. Veure Figura 22 en BD.
16. Preocupació pel que fa a l'extrapolació a la població general. El règim terapèutic estàndard es va considerar subòptim i que no corresponia amb els règims terapèutics recomanats per l'OMS (PLA amb quatre fàrmacs de segona línia).
17. Model de riscos proporcionals de Cox: HR 2,44 [IC del 95% 1,57-3,80]  $p < 0,0001$  (p. 16 de BD).
18. Veure la diapositiva EF-142 de JRD.
19. Test exacte de Fisher,  $p = 0,015$ ; Pearson,  $p = 0,009$ .
20. Anàlisi de mostres aparellades, població per intenció de tractar modificada ( $n = 10$  en el grup bedaquilina, 27 en el grup placebo).
21. Veure diapositiva 52 de JRD.
22. Identificació seleccionada i diferencial de la resistència adquirida a la bedaquilina. La comparació entre l'últim cultiu positiu disponible i l'inicial de tots els pacients hagués estat útil. S'ha d'assenyalar la resistència adquirida a la bedaquilina dels que no responen al tractament en el grup de la bedaquilina (mitjançant el punt indicatiu de sensibilitat).
23. Test exacte de Fisher,  $p = 0,14$ ; Pearson,  $p = 0,08$ .
24. El panel d'experts va assumir que el risc inicial real de desenvolupar resistència seria considerablement menor, aproximadament un 25%, si les proves s'haguessin fet sobre l'última mostra positiva disponible.

MGIT: tub indicador de creixement bacterià; MDRH: multiresistent; R-TB: tuberculosi resistent; Pre-XDR-TB: tuberculosi preultraresistent; mITT: intenció de tractar modificada; ITT: intenció de tractar; FDA: US Food and Drug Administration (Agència del medicament d'EUA); JRD: conjunt de diapositives preparades per Janssen i presentades a l'FDA; BD: *briefing document* (document informatiu); OMS: Organització Mundial de la Salut; PLA: pirazinamida.

## REFERÈNCIES

1. Fitzpatrick C, Floyd K. A systematic review of the cost and cost effectiveness of treatment for multidrug-resistant tuberculosis. *Pharmacoeconomics*. 2012 Jan;30(1):63-80.
2. The Use of Bedaquiline in the Treatment of Multidrug-Resistant Tuberculosis: Interim Policy Guidance. Geneva: World Health Organization; 2013. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK154134/?report=classic> (Accessed on the 21st March 2016).