



## Rekomendacja nr 92/2021

z dnia 16 lipca 2021 r.

### Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu lecniczego Cycloserine Capsules (cykloseryna) we wskazaniach: gruźlica płuc wielolekooporna, mykobakterioza płuc

**Prezes Agencji rekomenduje** wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Cycloserine Capsules (cykloseryna) we wskazaniach: gruźlica płuc wielolekooporna

Prezes Agencji **nie rekomenduje** wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Cycloserine Capsules (cykloseryna) we wskazaniu: mykobakterioza płuc

#### Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz stanowisko Rady Przejrzystości, uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Cycloserine Capsules (cykloseryna) we wskazaniu gruźlica płuc wielolekooporna.

Przeprowadzono aktualizację analizy klinicznej w celu odnalezienia dowodów naukowych oraz wytycznych klinicznych opublikowanych po dacie wydania rekomendacji nr 182/2014 z dnia 28 lipca 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Cycloserine (Cycloserinum) kapsułki á 250 mg we wskazaniach: gruźlica płuc, gruźlica płuc lekooporna i wielolekooporna (MDR) oraz mykobakterioza płuc.

W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano trzy przeglądy systematyczne i jedno badanie pierwotne odnoszące się do skuteczności i bezpieczeństwa stosowania cykloseryny w wielolekoopornej gruźlicy płuc. Nie odnaleziono natomiast dowodów naukowych, spełniających kryteria włączenia w odniesieniu do wskazania mykobakterioza płuc.

W procesie aktualizacji analizy klinicznej nie zidentyfikowano dowodów naukowych, które wskazywałyby na brak zasadności dalszego finansowania cykloseryny w leczeniu wielolekoopornej gruźlicy płuc. Zgodnie z wytycznymi klinicznymi (europejskimi i światowymi) omawiany lek jest rekomendowany jako jedna z opcji terapeutycznych w schematach leczenia



wielolekoopornej gruźlicy płuc. Odnalezione w ramach aktualizacji wytyczne są spójne z rekomendacjami wydanymi w ubiegłych latach. Nie odnaleziono natomiast zaleceń, które odnosiłyby się do możliwości zastosowania cykloseryny w leczeniu mykobakteriozy płuc.

Uwzględniono ponadto, że zgodnie otrzymanymi danymi dotyczącymi wartości refundacji wnioskowanej technologii cykloseryna znajduje zastosowanie w niewielkiej grupie chorych, przez co dalsze finansowanie produktu, w ramach importu docelowego, prawdopodobnie nie będzie skutkowało znacznym obciążeniem finansowym dla płatnika publicznego (wg otrzymanych danych produkt został sprowadzony dla czternastu pacjentów).

W związku z powyższym zasadne wydaje się kontynuowanie finansowania ze środków publicznych cykloseryny we wskazaniu wielolekooporna gruźlica płuc. Natomiast zebrane w procesie oceny informacje nie są wystarczające, by rekomendować dalszą refundację leku w przypadkach mykobakterioz płuc.

### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności wydawania zgód na refundację produktu Cycloserine Capsules (cykloseryna), kapsułki 250 mg, we wskazaniu gruźlica płuc wielolekooporna, mykobakterioza płuc na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523).

### **Problem zdrowotny**

#### Gruźlica

Gruźlica jest chorobą zakaźną, wywoływaną przez prątki *Mycobacterium tuberculosis complex*. Gruźlica płuc jest najczęstszą postacią tej choroby, dotyczyć może tkanki płucnej, krtani, tchawicy i oskrzeli.

Gruźlica wielolekooporna (MDR-TB) jest wywoływana przez szczepy odporne, czyli niewrażliwe na zastosowane dotychczas leczenie. Przez wielolekooporność (multi-drug resistance, MDR) rozumie się jednoczesną oporność co najmniej na ryfampicynę (RMP) i izoniazyd (INH). Za główny czynnik rozwoju lekooporności uznaje się nieprawidłowo prowadzoną terapię przeciwpłatkową: stosowanie niewłaściwych skojarzeń leków, nieprawidłowe dawkowanie, leczenie niesystematyczne i przerwane przedwcześnie. Długa ekspozycja na niskie (nieefektywne) dawki leków zwiększa ryzyko wyselekcjonowania kolonii szczepów opornych.

Według szacunków Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) w 2019 roku na gruźlicę zachorowało 10,0 mln osób na świecie (od 8,9 do 11,0 mln), zapadalność, mniejsza niż w latach poprzednich, wyniosła 130 przypadków choroby na 100 000 ludności na rok.

W Polsce w 2019 roku gruźlica została potwierdzona bakteriologicznie u 4 054 chorych, w tym u 3 926 potwierdzono postać płucną. Zapadalność na wszystkie postaci gruźlicy potwierdzonej bakteriologicznie wynosiła 10,6; na gruźlicę płuc – 10,2 na 100 000 mieszkańców na rok. W 2019 roku, podobnie jak w latach poprzednich, zapadalność na gruźlicę u mężczyzn była ponad dwukrotnie wyższa niż wśród kobiet. Zarejestrowano 3 897 (73,2%) zachorowań mężczyzn – zapadalność 21,0 na 100 000 i 1 424 (26,8%) u kobiet – 7,2 na 100 000.

W 2019 roku wśród chorych na gruźlicę w Polsce wykryto 41 przypadków MDR-TB, co stanowiło 1,1% chorych na gruźlicę z dostępnymi wynikami lekowrażliwości prątków (lekowrażliwość znana u 91% chorych na gruźlicę potwierdzonej bakteriologicznie). W 6 krajach UE/EOG odsetki MDR-TB były w 2019 roku mniejsze niż w Polsce.

W 2018 roku gruźlica była przyczyną zgonu 519 osób – umieralność wynosiła 1,4 na 100 000 mieszkańców. Najwięcej zgonów z powodu gruźlicy odnotowano w przedziale wiekowym między 45 a 64 lat (257).

Zgodnie z raportem Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc „Gruźlica i choroby układu oddechowego w Polsce w 2019 roku”, zachorowania na gruźlicę dzieci do 14 lat stanowiły 1,5% ogółu zachorowań.

### Mykobakterioza płuc

Mykobakteriozy to choroby wywołane przez prątki określane jako atypowe lub niegruźlicze (NTM, non-tuberculous mycobacteria) m.in. *M. kansasii*, *M. abscessus*, *M. avis complex* (MAC, czyli *M. avis* lub *M. intracellulare*).

Prątki NTM kolonizują drogi oddechowe, układ moczowo-płciowy i przewód pokarmowy człowieka, ale do objawowych zakażeń dochodzi zwykle tylko u osób z upośledzoną odpornością ogólną lub miejscową, np. wskutek zakażenia HIV, leczenia anty-TNF, chorób płuc (gruźlica, pylica, mukowiscydoza, POChP), a także u alkoholików. Choroba nie przenosi się z człowieka na człowieka.

Do zakażeń mykobakteriami atypowymi dochodzi najczęściej u osób już wcześniej leczonych z powodu przewlekłych chorób płuc. Współzakażenie HIV i *M. kansasii* u chorych z niską liczbą limfocytów CD4+ wiąże się zazwyczaj ze złym rokowaniem.

Według raportu Państwowego Zakładu Higieny „Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2019 roku”, liczba zachorowań na mykobakteriozy i inne bliżej nieokreślone zakażenia prątkowe (ICD-10: A31) w Polsce w 2019 roku wyniosła 233 (zapadalność 0,61/100 000), spośród których hospitalizowano odpowiednio 69,1% przypadków.

### **Alternatywna technologia medyczna**

Na podstawie wytycznych klinicznych do technologii aktualnie stosowanych w analizowanych wskazaniach zalicza się różne schematy wielolekowe stosowane w zależności od profilu lekooporności szczepu.

W wytycznych dotyczących leczenia mykobakterioz płuc, klofazymina wymieniana jest wśród alternatywnych technologii (moksyflokscyna, linezolid, bedakilina, tedyzolid) w leczeniu zakażeń MAC, *M. kansasii* i *M. xenopi* oraz obok azytromycyny, klarytromycyny i linezolidu w leczeniu *M. abscessus*.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2021 r., we wskazaniu „gruźlica, w tym również gruźlica lekooporna i inne mykobakteriozy” są refundowane produkty lecznicze zawierające etambutol, ofloksacynę, pyrazynamid, ryfampicynę i izoniazyd.

W imporcie docelowym poza klofazyminą sprowadzane są także cykloseryna i etionamid.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Cykloseryna jest analogiem aminokwasu D-alaniny. Jej działanie polega na hamowaniu tworzenia peptydoglikanu i syntezy ściany komórkowej bakterii.

Wskazania do stosowania leku obejmują: leczenie aktywnej gruźlicy płuc oraz gruźlicy pozapłucnej (w tym choroby nerek), gdy występuje wrażliwość na ten lek oraz po nieudanym leczeniu I linii (streptomycyną, izoniazidem, ryfampicyną, etambutolem). Jak wszystkie leki przeciwgruźlicze cykloseryna powinna być podawana tylko w skojarzeniu z innymi skutecznymi chemioterapeutykami.

W związku z powyższym jedno z wnioskowanych wskazań tj. mykobakterioza płuc wykracza poza wskazania rejestracyjne leku.

Produkt leczniczy Cycloserine Capsules, zawierający substancję leczniczą cykloserynę nie jest dopuszczony do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej.

### **Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa**

*Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.*

*Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.*

W ramach analizy klinicznej została przeprowadzona aktualizacja w zakresie istnienia nowych dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej względem rekomendacji nr 182/2014 z dnia 28 lipca 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Cycloserine (Cycloserinum) kapsułki á 250 mg we wskazaniach: gruźlica płuc, gruźlica płuc lekooporna i wielolekooporna (MDR) oraz mykobakterioza płuc.

Do analizy włączono trzy przeglądy systematyczne:

- Bostos 2017 – przegląd aktualizacyjny dla Grupy Opracowującej Wytyczne WHO mający na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa leków dostępnych w leczeniu MDR-TB, Analizie poddano: leki pierwszego rzutu (pirazynamid i etambutol), leki iniekcyjne (streptomycyna, kanamycyna, amikacyna i kapreomycyna), fluorochinolony (ofloksacyna, lewofloksacyna i moksyflokscyna), leki wspomagające (etionamid/protionamid, cykloseryna, kwas paraaminosalicylowy (PAS) i izoniazyd w dużych dawkach) oraz bedakilinę; zebrane dane dotyczyły łącznie 7 506 pacjentów z MDR-TB. U 2 462 chorych zastosowano leczenie standardowe, natomiast u 5 044 program leczenia zindywidualizowanego - cykloseryną lub teryzydonom (analog cykloseryny);
- Nafees 2018 – przegląd mający na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa leków dostępnych w leczeniu MDR-TB (etambutol, pirazynamid, fluorochinolony, etionamid i protionamid, cykloseryna i teryzdon, kwas paraaminosalicylowy, klofazymina, linezolid, karbapenemy, bedakilina i delamanid); dane dotyczyły łącznie 5 684 (6 749 w analizie przeżycia) pacjentów stosujących cykloserynę/teryzdon ze szczepami wrażliwymi;
- Harausz 2018 – przegląd mający na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa leków dostępnych w leczeniu MDR-TB, analizie poddano dane dotyczące indywidualnych pacjentów pediatrycznych, cykloseryna lub teryzdon były stosowane przez 356 (56%) pacjentów.

Do niniejszego opracowania włączono ponadto jedno pierwotne badanie Court 2021 – prospektywne badanie podłużne opisujące związek ekspozycji na cykloserynę z toksycznością neuropsychiatryczną u pacjentów leczonych z powodu MDR-TB.

Oceniane punkty końcowe dotyczyły m.in: sukcesu leczenia zdefiniowanego jako wyleczenie lub ukończone leczenie:

- z niepowodzeniem lub nawrotem
- lub
- z niepowodzeniem lub nawrotem lub zgonem.

Nie zidentyfikowano dowodów naukowych spełniających kryteria włączenia w odniesieniu do wskazania mykobakterioza płuc.

#### *Skuteczność kliniczna*

##### Gruźlica płuc wielolekooporna

##### Bostos 2017

Wyniki metaanalizy wykazały:

- 93% (95%CI 89; 96) skuteczności dla parametru będącego wskaźnikiem wyleczenia, (rozumianego jako stosunek pacjentów wyleczonych do wszystkich pacjentów, dla których odnotowano zakończenie leczenia i żyli w chwili sporządzania analizy) w kohortach, w których  $\geq 91\%$  chorych przyjmowało cykloerynę,
- 78% (95%CI 71; 86) skuteczności dla parametru będącego wskaźnikiem pełnego sukcesu terapeutycznego (rozumianego jako stosunek pacjentów wyleczonych do wszystkich pacjentów, dla których odnotowano zakończenie leczenia lub zgon) w kohortach, w których  $\geq 91\%$  chorych przyjmowało cykloerynę,
- 74% (95%CI 63; 85) skuteczności dla 6-miesięcznej konwersji kolonii w rozmazie płwociny u pacjentów w kohortach, w których 100% przyjmowało cykloerynę.

##### Nafees 2018

Wyniki metaanalizy wykazały:

- $OR_{dopasowany} = 1,5$  (1,4; 1,7), co przekładałoby się na znamienne zwiększenie szansy na uzyskanie sukcesu terapeutycznego wśród stosujących cykloerynę lub teryzydon w porównaniu do pacjentów stosujących inne leczenie (pacjenci ze szczepami wrażliwymi),
- $OR_{dopasowany} = 0,6$  (0,5; 0,6), co przekładałoby się na znamienne zmniejszenie szansy na wystąpienie zgonu wśród stosujących cykloerynę lub teryzydon w porównaniu do pacjentów stosujących inne leczenie (pacjenci ze szczepami wrażliwymi).

Przy dopasowaniu do modelu regresji wielowymiarowej wyników pacjentów ze szczepami opornymi nie uzyskano istotnych statystycznie różnic między grupami.

##### Harausz 2018

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie szansy na uzyskanie sukcesu terapeutycznego pomiędzy grupami stosującymi cykloerynę lub teryzydon, a grupami stosującymi inne opcje terapeutyczne niż cykloeryna/teryzydon.

#### *Bezpieczeństwo*

##### Bostos 2017

Stosowania cykloeryny/teryzydonu wiązało się z wystąpieniem ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE) u 96 (4,5%) spośród 2 140 pacjentów.

##### Court 2021

U 55 (38,2%) spośród 144 stosujących cykloerynę chorych wystąpiło co najmniej jedno nowe lub pogarszające się zdarzenie neuropsychiatryczne (30 przypadków na 100 osobo-miesiący), przy czym najczęściej występującym była neuropatia obwodowa występująca u 50 (34,7%) uczestników (25 przypadków na 100 osobo-miesiący). Cykloerynę uznano za przyczynę niewyjaśnionej neuropatii u pacjentów leczonych z powodu MDR-TB.

#### *Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie*

Zaobserwowano następujące działania niepożądane: objawy ze strony układu nerwowego, które wydają się być związane z wyższymi dawkami leku, tj. ponad 500 mg na dobę, mogą to być drgawki, senność, ból głowy, drżenie, dyzartria, zawroty głowy, splątanie i dezorientacja z utratą pamięci, psychoza, prawdopodobnie tendencje samobójcze, zmiany charakteru, nadmierna drażliwość, agresja, niedowład, hiperrefleksja, parestezje, większe i mniejsze napady kloniczne ze śpiączką.

Inne zgłaszane działania niepożądane obejmują alergię, wysypkę, anemię megaloblastyczną i podwyższoną aktywność aminotransferaz w surowicy, zwłaszcza u pacjentów z istniejącą wcześniej chorobą wątroby.

Zgłaszano nagły rozwój zastoinowej niewydolności serca u pacjentów otrzymujących od 1 do 1,5 g cykloseryny na dobę.

#### *Ograniczenia analizy*

Podstawowym ograniczeniem przeprowadzonej analizy jest fakt, że nie odnaleziono danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii w jednym z analizowanych wskazań tj. w mykobakteriozie płuc.

#### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

Nie dotyczy.

#### **Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

*Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.*

*Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.*

*Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.*

*Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.*

*Aktualnie próg opłacalności wynosi 155 514 zł (3 x 51 838 zł)*

*Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.*

Zgodnie z danymi otrzymanymi w zleceniu MZ, szacunkowa cena netto produktu leczniczego Cycloserine Capsules (cykloseryna), kapsułki 250 mg wynosi ok. 144 zł za opakowanie.

Ponadto w analizowanych wskazaniach w ramach importu docelowego sprowadzane są także preparaty Lamprene (klofazymina), Trecator (etionamid) oraz Ethide (etionamid).

**Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523.)**

*Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.*

Nie dotyczy.

### **Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego**

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.*

*Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.*

*Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym, ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.*

*Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.*

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.*

Zgodnie z danymi otrzymanymi w zleceniu MZ łączna kwota refundacji przeznaczona na import produktów zawierających cykloserynę, w obu wskazaniach wynosiła ok. 41 tys. zł.

### **Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

Nie dotyczy.

### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

Nie dotyczy.

### **Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej**

*Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.*

*Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.*

Nie dotyczy.

### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

*Rekomendacje kliniczne*

Odnaleziono 3 rekomendacje kliniczne odnoszące się do wskazania gruźlica wielolekooporna (europejska: ERS/ECDC 2018, światowe: WHO 2020, ATS/CDC/ERS/IDSA 2020) oraz jedną dotyczącą leczenia mykobakteriozy płuc (światowa: ATS/ERS/ESCMID/IDSA 2020).

Wszystkie odnalezione wytyczne rekomendują stosowanie cykloseryny w leczeniu gruźlicy wielolekoopornej.

Rekomendacja ERS/ECDC 2018 zgodnie z wytycznymi WHO z 2016 zaleca stosowanie cykloseryny z możliwym zamiennym stosowaniem analogu – teryzydenu jako leki z grupy B, w drugiej linii leczenia, na równi z linezolidem, klofazyminą oraz etionamidem/protionamidem.

Rekomendacje ATS/CDC/ERS/IDSA 2020 sugerują (zalecenia warunkowe, bardzo niska pewność dowodów) stosowanie klofazyminy, linezolidu, cykloseryny, etambutolu, pirazynamidu, amikacyny lub streptomycyny i karbapenemów. Natomiast rekomendowane (silne zalecenie, niska pewność dowodów) są lewofloksacyna lub moksyfloksacyna i bedakilina.

W wytycznych WHO zaktualizowanych w 2020 r. eksperci wyszczególnili, iż u pacjentów z gruźlicą wielolekooporną i oporną na ryfampicynę – monolekooporną (MDR/RR-TB) stosujących dłuższe schematy leczenia należy uwzględnić wszystkie trzy leki z grupy A (lewofloksacyna lub moksyfloksacyna, bedakilina i linezolid) i co najmniej jeden lek z grupy B (klofazymina i cykloseryna lub teryzdon). Jeżeli schemat nie może zostać stworzony z leków wyłącznie z grupy A i B, należy uzupełnić schemat dodając leki z grupy C (etambutol, delamanid, pirazynamid, cylastatyna+imipenem lub meropenem, amikacyna (lub streptomycyna), etionamid lub protionamid oraz kwas p-aminosalicylowy). Dodatkowo zaznaczono, że lofazyminę i cykloserynę należy włączyć do leczenia pacjentów z MDR/RR-TB stosujących dłuższe schematy leczenia (rekomendacja warunkowa, bardzo niska pewność oszacowań efektu).

Wytyczne ATS/ERS/ESCMID/IDSA 2020 dotyczące mykobakteriozy płuc wyróżniają klofazyminę wraz z moksyfloksacyną, linezolidem i w przypadku niektórych ekspertów bedakilinę lub tedyzolid jako leki alternatywne dla pacjentów, którzy nie tolerują lub którzy są oporni na leki w pierwszej linii leczenia (azytromycyna, klarytromycyna, ryfampicyna, ryfabutylna, etambutol, izoniazyd, amikacyna). W wytycznych nie odniesiono się do stosowania analizowanej technologii tj. cykloseryny w leczeniu mykobakteriozy płuc.

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.45340.1091.2021.1.AK), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Cycloserine Capsules (cykloseryna) we wskazaniach: gruźlica płuc wielolekooporna, mykobakterioza płuc, na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 92/2021 z dnia 12 lipca 2021 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Cycloserine Capsules (cykloseryna) we wskazaniach:gruźlica płuc wielolekooporna, mykobakterioza płuc.

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

*/dokument podpisany elektronicznie/*



## **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 92/2021 z dnia 12 lipca 2021 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Cycloserine Capsules (cykloseryna) we wskazaniach: gruźlica płuc wielolekooporna, mykobakterioza płuc.
2. Raport nr OT.4211.22.2021, Cycloserine Capsules (cykloseryna) we wskazaniach: gruźlica płuc wielolekooporna, mykobakterioza płuc. Data ukończenia: 7 lipca 2021 r.