

Rekomendacja nr 90/2021

z dnia 16 lipca 2021 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu lecniczego Lamprene (klofazymina)

we wskazaniach:

gruźlica płuc wielolekooporna, mykobakterioza płuc

Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Lamprene (klofazymina) we wskazaniach: gruźlica płuc wielolekooporna, mykobakterioza płuc.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe oraz wytyczne kliniczne, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Lamprene we wnioskowanych wskazaniach.

W Rekomendacji nr 46/2018 Prezes Agencji rekomendował wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Lamprene (clofaziminum) we wskazaniu gruźlica płuc wielolekooporna oraz nie rekomendował wydawania zgód na refundację we wskazaniach mykobakterioza płuc i mykobakterioza dróg rodnych, ze względu na brak badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa leku dla tych wskazań.

W odnalezionych randomizowanych badaniach (Du 2020, Duan 2019 oraz Wang 2018) korzystny wynik leczenia osiągnięto odpowiednio u 68,7%, 65,1% lub 36,4% pacjentów stosujących klofazyminę (w grupach kontrolnych odpowiednio 64,7%, 47,3% oraz 44,4%). Wykazano podobną skuteczność krótszego schematu (zawierającego klofazyminę) i schematu standardowego, które zastosowano w badaniu Du 2020 oraz dla schematów stosowanych w badaniu Wang 2018. W badaniu Duan 2019 różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie na korzyść schematu z klofazyminą.

Przegląd systematyczny z metaanalizą Ahmad 2019 wskazuje na poprawę skuteczności leczenia pacjentów z MDR-TB (gruźlica wielolekooporna, ang. *multidrug-resistant tuberculosis*) przy stosowaniu klofazyminy oraz na niższą śmiertelność u pacjentów z XDR-TB (gruźlica wielolekooporna o rozszerzonej oporności prątków ang. *extensively drug-resistant tuberculosis*).

W przeglądzie Harausz 2018 nie wykazano zwiększenia szans na osiągnięciu sukcesu leczenia MDR-TB a stosowaniem klofazyminy w populacji pediatrycznej.

Odnaleziono również badania dotyczące leczenia pacjentów z rozpoznaniem zakażeniem *Mycobacterium avium Complex* (MAC). W przeglądzie Nasiri 2021 wskaźniki powodzenia leczenia schematem opartym na klofazyminie były wyższe u pacjentów z HIV i rozsianym zakażeniem MAC w porównaniu do pacjentów bez HIV i z postacią płucną zakażenia (58,7% vs 51,0%).

W odniesieniu do bezpieczeństwa, przegląd systematyczny Lan 2020 wymienia klofazyminę jako jedną z substancji czynnych o najniższej częstości występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia. Przebarwienie skóry jest najczęstszym działaniem niepożądanym występującym przy stosowaniu klofazyminy (Du 2020, Wang 2018, Lan 2020, Duan 2019 (wymienia również uszkodzenie wątroby)).

Odnalezione wytyczne kliniczne zalecają stosowanie klofazyminy do leczenia pacjentów z MDR/RR-TB (gruźlica wielolekooporna/oporna na ryfampicynę, ang. *multidrug-resistant / rifampicin-resistant tuberculosis*) stosujących dłuższe schematy leczenia (WHO 2020) lub sugerują jej włączenie do schematu leczenia gruźlicy lekoopornej (obok linezolidu, cykloseryny, etambutolu, pirazynamidu, amikacyny streptomycyny lub karbapenemów) (ATS/CDC/ERS/IDSA 2019).

Klofazymina jest wymieniana jako jeden z elementów terapii wielolekowej zakażeń *M. abscessus* (zarówno szczepy wrażliwe, jak i odporne na makrolidy) oraz jako alternatywna opcja leczenia zakażeń *Mycobacterium avium Complex*, *M. kansasii* i *M. xenopi*.

Należy mieć na uwadze, że leczenie gruźlicy wielolekoopornej i mykobakteriozy płuc wiąże się ze stosowaniem schematów wielolekowych dobranych indywidualnie do pacjenta, z uwzględnieniem m.in. rodzaju prątków, linii leczenia, ciężkości choroby, lekowrażliwości szczepu bakteryjnego, ciąży, występowania schorzeń współtowarzyszących, niewydolności nerek lub wątroby. Dlatego też tak ważna jest dostępność do danej substancji czynnej, która mogłaby przyczynić się do wyleczenia zakażenia oraz w związku z tym również zmniejszyć ryzyko wystąpienia powikłań związanych z chorobą lub ich zakres.

Ma to szczególne znaczenie w przypadku zakażeń szczepami opornymi na wiele stosowanych leków a także w przypadku mykobakterioz, które są schorzeniami mniej częstymi niż gruźlica oraz charakteryzują się niewielką ilością dostępnych opcji terapeutycznych.

W 2020 r. produkt leczniczy Lamprene został sprowadzony w ramach importu docelowego dla 8 pacjentów, a koszt refundacji wyniósł 21 700,00 zł. W związku z ograniczoną wielkością dotychczasowej populacji oraz ceną preparatu należy spodziewać się nieznacznego obciążenia budżetu płatnika publicznego związanego z refundacją ocenianego leku.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, w szczególności istotność stanu klinicznego oraz możliwości zaspokojenia potrzeb pacjentów, refundowanie wnioskowanej technologii uznaje się za zasadne.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego:

- Lamprene, Clofaziminum, kapsułki 100 mg,

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, z późn. zm.).

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 przeciwprątkową: 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 potwierdzoną 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. avium complex* (MAC, czyli *M. avium* 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

Produkt leczniczy Lamprene jako substancję czynną zawiera klofazyminę, która wpływa na oddychanie komórkowe bakterii poprzez zakłócenie syntezy ATP.

Działanie przeciwzapalne klofazyminy polega głównie na hamowaniu aktywacji i proliferacji limfocytów T.

Klofazymina wywiera działanie bakteriostatyczne na *Mycobacterium leprae* - wiąże się z DNA prątków, przez co hamuje replikację DNA i wzrost bakterii.

Produkt leczniczy Lamprene jest wskazany w leczeniu trądu i rumienia guzowatego.

Wnioskowane wskazania, tj. gruźlica płuc wielolekooporna, mykobakterioza płuc nie zawierają się we wskazaniach rejestracyjnych ocenianego leku, co oznacza stosowanie go poza wskazaniami (off-label).

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 przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono badania skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa:

- dla wskazania – wielolekooporna gruźlica płuc
 - Du 2020 – prospektywne, dwuramienne, niezaślepienie randomizowane badanie oceniające potencjał krótszego schematu leczenia zawierającego klofazyminę (CFZ) w leczeniu wielolekoopornej gruźlicy płuc (MDR-TB).
Liczba pacjentów:
 - Grupa eksperymentalna: 67
 - Grupa kontrolna: 68
 - Duan 2019 -prospektywne, dwuramienne, niezaślepienie randomizowane badanie, w którym poszukiwano dowodów na możliwość dodania klofazyminy do standardowego schematu leczenia MDR-TB.
Liczba pacjentów:
 - Grupa eksperymentalna: 66
 - Grupa kontrolna: 74

- Wang 2018 - prospektywne, dwuramiennie, niezaślepienie randomizowane badanie oceniające skuteczność, bezpieczeństwo i tolerancję klofazyminy po dodaniu do zalecanego schematu leczenia pacjentów z XDR-TB.

Liczba pacjentów:

- Grupa eksperymentalna: 22
- Grupa kontrolna: 27
- Lan 2020 – przegląd systematyczny z metaanalizą, w którym analizowano schematy leczenia na podstawie oszacowania częstości występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do trwałego przerwania leczenia związanych z różnymi lekami przeciwgruźliczymi oraz oceniano związek wyników leczenia gruźlicy wielolekoopornej z zastosowaniem poszczególnych leków.
- Ahmad 2019 – przegląd systematyczny z metaanalizą, w którym oceniano związek powodzenia leczenia i zgonu z zastosowaniem poszczególnych leków oraz optymalny czas trwania terapii u pacjentów z gruźlicą wielolekooporną.
- Harausz 2018 - przegląd systematyczny z metaanalizą opisujący wyniki leczenia dzieci z potwierdzoną lub klinicznie zdiagnozowaną MDR-TB.
- dla wskazania – mykobakterioza płuc
 - Nasiri 2021 - przegląd systematyczny z metaanalizą oceniający efekty leczenia pacjentów z rozpoznaniem *Mycobacterium avium Complex* (MAC) schematem opartym na klofazyminie .
 - Nasiri 2020 - przegląd systematyczny z metaanalizą oceniający skuteczność leczenia choroby płuc wywołanej *Mycobacterium avium complex* (MAC).

Skuteczność

Wielolekooporna gruźlica płuc

Du 2020

W grupie badanej stosowano:

- w fazie intensywnej (6 mies.): kapreomycyna + klofazymina + cykloseryna + lewofloksacyna + protionamid + pirazynamid (Cm + Cfz + Cs + Lfx + Pto + PZA)
- w fazie kontynuacji: (6 mies.): klofazymina + cykloseryna + lewofloksacyna + protionamid + pirazynamid (Cfz + Cs + Lfx + Pto + PZA)

W grupie kontrolnej stosowano:

- w fazie intensywnej (6 mies.): kapreomycyna + etambutol + cykloseryna + lewofloksacyna + protionamid + pirazynamid (Cm + EMB + Cs + Lfx + Pto + PZA)
- w fazie kontynuacji: (12 mies.): etambutol + cykloseryna + lewofloksacyna + protionamid + pirazynamid (EMB + Cs + Lfx + Pto + PZA)

Nie wystąpiły statystycznie istotne różnice pomiędzy grupami w zakresie:

- wyleczenia lub zakończenia leczenia (68,7% pacjentów stosujących klofazyminę vs 64,7%),
- niepowodzenia leczenia,
- liczby zgonów,
- wskaźnika zamykania zmian jamistych,
- różnicy w konwersji hodowli plwociny po zakończeniu leczenia.

Autorzy wskazują na porównywalną skuteczność krótszego schematu leczenia (z kłofazyminą) ze standardowym schematem leczenia w Chinach.

Duan 2019

W grupie badanej stosowano:

- w fazie intensywnej (6 mies.): amikacyna (kapreomycyna) + lewofloksacyna + pirazynamid + etambutol + kwas p-aminosalicylowy (protionamid) + amoksycylina z kwasem klawulanowym + kłofazymina (Am (Cm) + Lfx + PZA + EMB + PAS (Pto) + Amx/Klw + Cfz)
- w fazie konsolidacji: (18 mies.): lewofloksacyna + pirazynamid + etambutol + kwas p-aminosalicylowy (protionamid) + amoksycylina z kwasem klawulanowym + kłofazymina (Lfx + PZA + EMB + PAS (Pto) + Amx/Klw + Cfz)

W grupie kontrolnej stosowano:

- w fazie intensywnej (6 mies.): amikacyna (kapreomycyna) + lewofloksacyna + pirazynamid + etambutol + kwas p-aminosalicylowy (protionamid) + amoksycylina z kwasem klawulanowym (Am (Cm) + Lfx + PZA + EMB + PAS (Pto) + Amx/Klw)
- w fazie konsolidacji: (18 mies.): lewofloksacyna + pirazynamid + etambutol + kwas p-aminosalicylowy (protionamid) + amoksycylina z kwasem klawulanowym (Lfx + PZA + EMB + PAS (Pto) + Amx/Klw)

Odsetek pacjentów z korzystnym wynikiem leczenia wśród osób otrzymujących schemat z kłofazyminą wyniósł 65,1% i był wynikiem istotnym statystycznie na korzyść grupy badanej (grupa kontrolna 47,3%).

Wang 2018

W grupie eksperymentalnej (z kłofazyminą) (n=22):

- 7 pacjentów (31,8%) zostało wyleczonych,
- 1 pacjent (4,5%) zakończył leczenie,
- 8 pacjentów (36,4%) osiągnęło korzystny wynik leczenia bez nawrotu choroby,
- u 7 pacjentów (31,8%) nie usunięto bakterii,
- 2 pacjentów zmarło podczas leczenia.

W badaniu w grupie kontrolnej, 12 z 27 pacjentów (44,4%) osiągnęło korzystny wynik leczenia bez nawrotu choroby.

Różnice pomiędzy wynikami, w porównaniu do grupy kontrolnej, nie były istotne statystycznie.

Lan 2020

Przegląd systematyczny Lan 2020 oparto na bazie z danymi indywidualnych pacjentów, która powstała w 2016 roku (uwzględniono dane dla 8 622 pacjentów). Analizowano wyniki dotyczące zdarzeń niepożądanych, które prowadziły do trwałego odstawienia leku przeciwegruźliczego.

2 027 (23,5%) pacjentów odstawiło co najmniej jeden lek na stałe z powodu zdarzenia niepożądanego, a wśród tych pacjentów średnia liczba zdarzeń niepożądanych prowadzących do trwałego odstawienia leku na pacjenta wyniosła 1,4 (SD= 0,8).

W przypadku kłofazyminy, 12 z 1 712 pacjentów, musiało odstawić lek, w trakcie jego stosowania. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych wyniosła 1,6% [95%CI: 0,5; 5,3] (przy użyciu uogólnionego liniowego modelu mieszanego), a zsumowane bezwzględne ryzyko zdarzeń niepożądanych oszacowano na 3,5% [95%CI: 1,3; 8,3] (w oparciu o metaanalizę sieciową opartą na ramieniu).

Zdaniem autorów, przy zastosowaniu trzech różnych podejść analitycznych, wykazano, że klofazymina, fluorochinolony późniejszej generacji i bedakilina mają najniższą częstość przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.

Przyczynami odstawienia klofazyminy były: przebarwienie skóry (42%), wysypka (17%), zaburzenia układu sercowo-naczyniowego (33%) oraz zaburzenia układu żołądkowo-jelitowego (8%).

Ahmad 2019

Analizowano dane 12 030 pacjentów z gruźlicą wielolekooporną, z czego u 7 346 (61%) osób odnotowano powodzenie leczenia, u 1 017 (8%) niepowodzenie leczenia lub nawrót choroby, a 1 729 (14%) pacjentów zmarło.

Określono, że sukces terapeutyczny (wyleczenie) pacjentów z MDR-TB był związany ze stosowaniem:

- linezolidu (skorygowana różnica ryzyka (RD): 0,15; [95%CI: 0,11; 0,18]),
- lewofloksacyny (0,15 [95%CI: 0,13; 0,18]),
- karbapenemów (0,14 [95%CI: 0,06; 0,21]),
- moksyfloksacyny (0,11 [95%CI: 0,08; 0,14]),
- bedakiliny (0,10 [95%CI: 0,05; 0,14]),
- klofazyminy (0,06 [95%CI: 0,01; 0,10]).

Klofazymina i karbapenemy wiązały się ze znaczną poprawą skuteczności leczenia pacjentów z MDR-TB (dla klofazyminy skorygowana różnica ryzyka (RD) dla powodzenia leczenia wyniosła 0,06 (0,01; 0,10)), jednak nie wpływały na zmniejszenie liczby zgonów (dla klofazyminy skorygowany RD dla zgonu wyniosła -0,04 (-0,08; 0,00)).

Stosowanie klofazyminy u pacjentów z XDR-TB było związane z niższą śmiertelnością (skorygowany RD -0,18 (-0,27; -0,10)), a linezolidu i bedakiliny wiązało się ze znacznie większym powodzeniem leczenia (skorygowany RD odpowiednio 0,31 (0,24; 0,38) oraz 0,12 (0,03; 0,21)) i niższą śmiertelnością (skorygowany RD odpowiednio -0,29 (-0,36; -0,23) oraz -0,09 (-0,17; -0,02)).

Harausz 2018

Wśród 975 dzieci z MDR-TB (mediana wieku 7,1 roku):

- 731 (75%) miało chorobę potwierdzoną bakteriologicznie,
- 244 (25%) miało chorobę rozpoznaną klinicznie.

Przeprowadzono analizy w celu oceny oszacowania związku między poszczególnymi lekami przeciwgruźliczymi stosowanymi w ramach schematu wielolekowego a sukcesem leczenia u pacjentów z potwierdzoną bakteriologicznie MDR-TB. Dzieci w tej grupie częściej były starsze, niedożywione, z zakażeniem HIV i miały ciężką gruźlicę stwierdzoną na podstawie wyniku RTG klatki piersiowej.

Klofazyminą leczono 23 pacjentów, a oszacowany skorygowany iloraz szans [aOR] wyniósł: 0,55 (95%CI: (0,02±19,20)). Nie wykazano związku stosowania klofazyminy z zwiększeniem szans na uzyskanie sukcesu leczenia (wynik był nieistotny statystycznie).

Mykobakterioza płuc

Nasiri 2021

Wśród 19 badań oceniających klofazyminę, 6 obejmowało pacjentów z zakażeniem *Mycobacterium avium complex* (MAC) – postać płucna, bez HIV.

Szacowane zbiorcze wskaźniki powodzenia leczenia ogółem zakażenia w postaci płucnej i rozsianej wyniosły:

- 56,8% (95%CI: 47,0; 66,5%) w grupie badań, w których schematy zawierały klofazyminę,
- 67,9% (95%CI: 62,0; 73,8%) w grupie badań, w których schematy nie zawierały klofazyminy.

Jednakże w grupie klofazyminy wskaźnik odpowiedzi na leczenie był wyższy u pacjentów z HIV i rozsiałym zakażeniem MAC (58,7% (95%CI: 48,7; 69,0)) w porównaniu do pacjentów z zakażeniem postacią płucną, bez zakażenia HIV (51,0% (95%CI: 24,1; 77,7%)).

Nasiri 2020

Analizowano wyniki 2 badań, w których stosowano klofazyminę u pacjentów z mykobakteriozą płuc. Wielkość efektu (wyrażono wskaźnikiem sukcesu terapii) wyniosła:

- 63,64 (95%CI 63,02; 64,26) w badaniu Roussel 1998 (schemat klarytromycyna + minocyklina + klofazymina),
- 100,00 (95%CI: 98,53; 101,47) w ramieniu B badania Dautzenberg 1995 (schemat klarytromycyna + klofazymina + 1 inny lek),
- 71,43 (95%CI: 70,27; 72,59) w ramieniu D badania Dautzenberg 1995 (schemat klarytromycyna + klofazymina).

Bezpieczeństwo

Wielolekooporna gruźlica płuc

Du 2020

Nie wystąpiła znacząca statystycznie różnica między grupami w częstości występowania zdarzeń niepożądanych. Wyjątek stanowią przebarwienia skóry, które obserwowano tylko w grupie eksperymentalnej stosującej klofazyminę (n=7; 10,4% pacjentów).

W grupie kontrolnej najczęściej obserwowano uszkodzenie wątroby (n=13), hiperurykemię (n=7) i hipokaliemię (n=4). W grupie eksperymentalnej najczęściej odnotowywano uszkodzenie wątroby (n=11), przebarwienie skóry (n=7) i uszkodzenie nerek (n=5).

Duan 2019

Leczenie przerwało 39 pacjentów, w tym 8 pacjentów wymagało modyfikacji leczenia z powodu zgłaszanych przez pacjentów nietolerowanych zdarzeń oraz 8 pacjentów wcześniej przerwało leczenie z powodu poważnych zdarzeń niepożądanych.

Istotną różnicę w częstości występowania zdarzeń niepożądanych między grupami wykazano dla przebarwień skóry i uszkodzenia wątroby na niekorzyść grupy eksperymentalnej.

W grupie klofazyminy odnotowano 6 poważnych działań niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia (2 uszkodzenia wątroby, 2 reakcje żołądkowo-jelitowe, 1 uszkodzenie nerek i 1 leukocytopenia).

Wang 2018

9 pacjentów przerwało leczenie, w tym w grupie eksperymentalnej 2 z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych oraz 2 pacjentów zmarło.

Najczęściej obserwowano uszkodzenie wątroby. Istotnie statystycznie częściej przebarwienia skóry występowały w grupie eksperymentalnej (stosującej klofazyminę) (22,7% vs 0%).

Dodatkowe informacje

Na stronach instytucji monitorujących bezpieczeństwo leków odnaleziono dodatkowe informacje na temat bezpieczeństwa analizowanego produktu leczniczego.

W bazie EudraVigilance (baza zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków) odnaleziono zgłoszenia działań niepożądanych dla klofazyminy: zaburzenia w badaniach diagnostycznych; zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania; urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach; zaburzenia żołądka i jelit; zakażenia i infekcje; zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia.

Do bazy FAERS (FDA Adverse Events Reporting System) zgłoszono: zaburzenia ogólne i stany w miejscach podania; zaburzenia żołądkowo-jelitowe; zaburzenia w badaniach diagnostycznych; zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia; zakażenia i infekcje; zaburzenia skóry i tkanki podskórnej; zaburzenia układu nerwowego.

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych wg bazy VigiBase (baza Światowej Organizacji Zdrowia (WHO)) należą:

- zaburzenia żołądka i jelit, w tym głównie: wymioty, mdłości, ból brzucha i biegunka;
- zaburzenia w badaniach diagnostycznych: wydłużenie odcinka QT, podwyższenie stężenia enzymów wątrobowych, wzrost stężenia ASPAT i ALAT oraz spadek wagi;
- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: gorączka, zgon związany z działaniami niepożądanymi, astenia; nieskuteczność leku; ból w klatce piersiowej; zmęczenie; lekooporność, złe samopoczucie, obrzęk obwodowy oraz niepowodzenie leczenia.

Ograniczenia

Do najważniejszych ograniczeń wpływających na wiarygodność wnioskowania należą następujące kwestie:

- Odnalezione badania odnoszą się do zróżnicowanej populacji pacjentów. W leczeniu gruźlicy wielolekoopornej i mykobakterioz wykorzystuje się złożone schematy leczenia, w zależności od m. in. linii leczenia choroby, wrażliwości szczepów na leki, obecności chorób współistniejących. Dlatego też w badaniach klofazymina była stosowana jako element odmiennych od siebie terapii.
- Randomizowane badania Du 2020, Duan 2019 oraz Wang 2018 charakteryzowały się odmienną metodyką oraz populacją, dlatego też należy zachować ostrożność przy porównywaniu ich wyników.
- Badania Du 2020 i Duan 2019 przeprowadzono u pacjentów z MDR-TB a badanie Wang 2018 u pacjentów z XDR-TB.
- Badania Du 2020, Duan 2019 oraz Wang 2018 przeprowadzono w populacji chińskiej. Istnieje wiele czynników istotnie wpływających na znaczną odmienną oporności szczepów bakterii, m. in. szerokość geograficzna, stosowane w danym regionie antybiotyki do leczenia ludzi i zwierząt, zanieczyszczenie środowiska odpadami medycznymi (producenci leków, szpitale, przeterminowane leki).
- W badaniach Du 2020, Duan 2019 oraz Wang 2018 nie zastosowano zaślepienia, a liczba włączonych pacjentów jest niewielka, w stosunku do stopnia rozpowszechnienia tej choroby.
- W odnalezionych badaniach nie porównano wnioskowanej technologii z komparatorami dostępnymi w ramach aktualnej praktyki klinicznej. Schematy stosowane w badaniach nie były oparte o najnowsze standardy leczenia przedstawione, m. in. w wytycznych Światowej Organizacji Zdrowia (WHO 2020) (np. w badaniach Duan 2019 i Du 2020 zastosowano standardowe schematy leczenia w Chinach).
- Przeglądy Lan 2020, Ahmad 2019 oraz Harausz 2018 zostały opracowane na podstawie indywidualnych danych pacjentów pochodzących z opublikowanych i nieopublikowanych źródeł, co uniemożliwia weryfikację przedstawionych wyników.

- Odnaleziono przeglądy systematyczne Nasiri 2021 i Nasiri 2020 dla mykobakteriozy płuc dotyczą rozpoznania *Mycobacterium avium complex* (MAC). Nie odnaleziono dowodów na temat skuteczności i bezpieczeństwa klofazyminy w leczeniu mykobakterioz płuc wywołanych przez inne prątki należące do rodziny *Mycobacteriaceae*.
- W przeglądzie Nasiri 2020 oceniano skuteczność leczenia choroby płuc wywołanej przez MAC oraz ustalano czy schematy zawierające aminoglikozydy poprawiłyby wskaźnik powodzenia leczenia. Dlatego też w przeglądzie przedstawiano wyniki dla schematów zawierających klofazyminę, wyłącznie gdy w badaniu stosowano również aminoglikozydy lub makrolidy.
- W przeglądzie Nasiri 2020 dane kliniczne pochodzą z lat 1995 i 1998, co może wiązać się z różnicami w dostępnych wówczas opcjach terapeutycznych, zalecanych schematach leczenia czy lekowrażliwości prątków.
- Zidentyfikowane badania były badaniami z różnych poziomów klasyfikacji doniesień naukowych według wytycznych AOTMiT z 2016 r., co wpływa na ocenę jakości danych w nich zawartych, np. badanie Roussel 1998 zawarte w przeglądzie Nasiri 2020 jest badaniem nierandomizowanym.
- Brak jest długoterminowych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii.

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.

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia, w 2020 roku wydano 12 pozytywnych decyzji dotyczących sprowadzenia z zagranicy i produktu leczniczego Lamprene we wnioskowanych wskazaniach. Sprowadzono 28 opakowań dla 8 pacjentów, w tym:

- gruźlica płuc wielolekooporna - 21 opakowań (6 pacjentów),
- mykobakterioza płuc – 7 opakowań (2 pacjentów).

Zgodnie z informacjami przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia, koszt opakowania Lamprene wynosi 775 zł.

W roku 2020 w ramach importu docelowego sprowadzono produkty:

- dla pacjentów z gruźlicą płuc wielolekooporną – Cicloserina Antibiotice, Cyclorin, Cycloserine Capsules; Trecator oraz Ethide,
- dla pacjentów z mykobakteriozą płuc - Cicloserina Antibiotice; Trecator.

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, z późn. zm.).

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 przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia, w 2020 roku dla wszystkich ocenianych wskazań wydano zgodę na refundację 28 opakowań dla 8 pacjentów na łączną kwotę 21 700,00 zł.

W okresie styczeń 2016 – marzec 2018, na podstawie danych otrzymanych od MZ, sprowadzono łącznie 43 opakowań dla 9 pacjentów (w tym 4 pacjentów z gruźlicą wielolekooporną oraz 4 pacjentów z mykobakteriozą płucną) na kwotę 34 089,11 zł.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Uwagi do 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 w odniesieniu do ocenianej technologii

Uwzględniono 4 rekomendacje odnoszące się do ocenianych wskazań:

- European Respiratory Society/ European Centre For Disease Prevention and Control (ERS/ECDC 2018),
- The American Thoracic Society/ U.S. Centers for Disease Control and Prevention/ European Respiratory Society/ Infectious Diseases Society of America (ATS/CDC/ERS/IDSA 2019),
- World Health Organization (WHO 2020),
- The American Thoracic Society/ European Respiratory Society/ European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases/ Infectious Diseases Society of America (ATS/ERS/ESCMID/IDSA 2020).

Gruźlica płuc wielolekooporna

Rekomendacje wskazują na możliwość stosowania klofazyminy jako jednej z opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu w MDR-TB.

Rekomendacje ATS/CDC/ERS/IDSA 2019 sugerują włączenie do schematu leczenia gruźlicy lekoopornej klofazyminy obok linezolidu, cykloseryny, etambutolu, pirazynamidu, amikacyny lub streptomycyny i karbapenemów, w określonych przypadkach.

W ramach wytycznych WHO 2020 eksperci wyszczególnili, iż u pacjentów z MDR/RR-TB (gruźlica wielolekooporna/oporna na ryfampicynę, ang. multidrug-resistant / rifampicin-resistant tuberculosis) stosujących dłuższe schematy leczenia należy uwzględnić wszystkie trzy leki z grupy A (lewofloksacyna lub moksyflokscacyna, bedakilina i linezolid) i co najmniej jeden lek z grupy B (klofazymina i cykloseryna lub teryzyd). Jeżeli schemat nie może zostać stworzony z leków należących wyłącznie do grup 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). Zaznaczono, że klofazyminę i cykloserynę można włączyć do leczenia pacjentów z MDR/RR-TB stosujących dłuższe schematy leczenia.

Mykobakterioza płuc

Wytyczne ATS/ERS/ESCMID/IDSA 2020 dotyczące leczenia mykobakteriozy płuc wymieniają klofazyminę, moksyflokscacynę, linezolid, i w przypadku niektórych ekspertów bedakilinę lub tedyzolid, jako leki alternatywne dla pacjentów, którzy nie tolerują lub którzy są oporni na leki stosowane w pierwszej linii leczenia zakażeń wywołanych przez MAC, M. kansasii i M. xenopi (azytromycyna, klarytromycyna, ryfampicyna, ryfabutyna, etambutol, izoniazyd, amikacyna).

Klofazymina jest wymieniana jako jeden z możliwych składowych schematów preferowanych w leczeniu zakażeń M. abscessus.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 27.05.2021 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.45340.1088.2021.1.AK) odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego:

- Lamprene, Clofazimum, kapsułki 100mg,

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, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości

nr 91/2021 z dnia 12 lipca 2021 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Lamprene (clofaziminum) w różnych wskazaniach.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 91/2021 z dnia 12 lipca 2021 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Lamprene (clofaziminum) w różnych wskazaniach.
2. Raport nr: OT.4211.21.2021 „Lamprene (klofazymina) we wskazaniach: gruźlica płuc wielolekooporna, mykobakterioza płuc”. Data ukończenia: 08.07.2021 r.