



Rekomendacja nr 104/2013

z dnia 12 sierpnia 2013 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych

**w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację
produktu leczniczego Mycobutin (rifabutinum), kapsułki á 150 mg,
we wskazaniach: mykobakterioza płuc, gruźlica wielolekooporna,
gruźlica płuc włóknisto-jamista powikłana Aspergilloma**

Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Mycobutin (rifabutinum), kapsułki á 150 mg, we wskazaniach: mykobakterioza płuc, gruźlica wielolekooporna, gruźlica płuc włóknisto-jamista powikłana Aspergilloma.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że szczególna grupa pacjentów, w tym obejmująca chorych z wielolekooporną gruźlicą oraz chorych z gruźlicą, u których jednocześnie rozpoznano HIV, może odnieść korzyść ze stosowania terapii ryfabutyną. Z uwagi na małą grupę pacjentów z takimi rozpoznaniem (ok. 20 pacjentów w roku), refundacja produktu Mycobutin będzie stanowiła bardzo niewielkie obciążenie dla budżetu płatnika publicznego.

Mając na uwadze powyższe oraz fakt, że we wnioskowanych wskazaniach brakuje skutecznych terapii, finansowanie przedmiotowej technologii ze środków publicznych jest zasadne.

Przedmiot wniosku

Produkt leczniczy Mycobutin (rifabutinum) nie jest zarejestrowany w Polsce i nie znajduje się na listach refundacyjnych, może być jednak sprowadzany z zagranicy, jeżeli jego zastosowanie jest niezbędne dla ratowania życia lub zdrowia pacjenta, na warunkach i w trybie określonym w art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne, tj. na podstawie zapotrzebowania wystawianego przez szpital albo lekarza prowadzącego leczenie poza szpitalem, potwierdzone przez konsultanta z danej dziedziny medycyny. Minister Zdrowia może wydać zgodę na refundację sprowadzanego leku na podstawie art. 39 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (dalej: ustawy o refundacji).

Zgodnie z informacjami otrzymanymi z Ministerstwa Zdrowia, w roku 2012 wydano 55 zgód na refundację 3330 kapsułek na kwotę 43834 PLN. Natomiast do kwietnia 2013 roku wydano 17 zgód na łączną liczbę 1200 kapsułek i kwotę 8960-14520 PLN.



Problem zdrowotny

GRUŹLICA, W TYM GRUŹLICA WIELOLEKOOPORNA

Gruźlica jest chorobą zakaźną, którą powodują prątki *Mycobacterium tuberculosis complex* - *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. microti*, *M. canettii* i *M. caprae*. Gruźlica wielolekooporna jest wywoływana przez lekooporne szczepy prątków gruźlicy. Przez wielolekooporność (ang. *multi-drug resistance*, MDR) rozumie się jednoczesną oporność co najmniej na ryfampicynę (RMP) i izoniazyd (INH). Za główny czynnik rozwoju lekooporności przez prątki uznaje się nieprawidłowo prowadzoną terapię przeciwprątkową: leczenie złymi zestawami leków, niewłaściwymi dawkami leków, leczenie niesystematyczne i przerwane przedwcześnie. Długa ekspozycja na niskie dawki leków zwiększa szansę powstania i wyselekcjonowania szczepu na nie opornego.

W Polsce 20% populacji jest zakażonych prątkiem gruźlicy. Ogromna większość z zakażonych nie choruje. Najczęściej na chorobę zapadają osoby po 45. roku życia. Zgodnie z danymi Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc, w 2012 roku zarejestrowano 7542 zachorowania na gruźlicę wszystkich postaci. Współczynnik zapadalności wyniósł 19,6/100 000 osób. Liczba zarejestrowanych przypadków wielolekoopornej gruźlicy na koniec roku 2012 wynosiła 35 osób.

Leczenie gruźlicy ma na celu zapobieganie późniejszym następstwom i nawrotom choroby oraz zahamowanie jej szerzenia się. Podstawą leczenia gruźlicy płuc jest krótkotrwała, standardowa chemioterapia zapewniająca blisko 100 % skuteczność kliniczną. WHO zaleca bezpośrednio nadzorowane leczenie - DOT (ang. *Directly Observed Treatment*), które polega na bezpośredniej obserwacji przyjmowania przez chorego leków, prowadzonej przez pielęgniarkę lub przeszkoloną osobę.

Leki stosowane w leczeniu gruźlicy, ze względu na skuteczność kliniczną, dzieli się na:

- Leki pierwszego wyboru (leki podstawowe):
 - o bakteriobójcze: izoniazyd (INH), ryfampicyna (RMP), ryfabutyna (RMB), pyrazynamid (PZA), streptomycyna (SM);
 - o bakteriostatyczne: etambutol (EMB);
- Leki drugiego wyboru (leki alternatywne):
 - o bakteriobójcze: kapreomycyna (CAP), aminoglikozydy, kanamycyna (KM) i amikacyna (AM), etionamid (ETA), fluorochinolony (FQ), ryfapentyna (z grupy ryfamycyn);
 - o bakteriostatyczne: kwas paraaminosalicylowy (PAS), cykloseryna (CS), tiacetazon, klofazymina, klarytromycyna.

Zgodnie z ogólnymi zasadami leczenie przeciwprątkowe musi być dwufazowe:

- faza wstępna (intensywna) - służy szybkiemu zmniejszeniu populacji prątków, aby w ten sposób zmniejszyć prawdopodobieństwo rozwoju lekooporności; ma trwać co najmniej 2 miesiące; zwykle podaje się RMP, INH, PZA i EMB;
- faza wyjąłwiająca (podtrzymująca) - ma na celu zabicie wolno dzielących się prątków; musi trwać co najmniej 4 miesiące; zwykle stosuje się RMP i INH.

Wśród leków stosowanych w leczeniu gruźlicy wielolekoopornej wyróżnia się:

- Leki pierwszego rzutu - PZA, EMB, RMB;
- Leki podawane pozajelitowo (PLP) - CAP, KM, AM, w ostateczności SM;
- Fluorochinolony - ofloksacyna, lewofloksacyna, moksyflokscacyna;
- PAS, CS, ETA, protionamid, terizydon;

- w mykobakteriozie wywołanej przez *M. kansasii* stosuje się INH, RMP, EMB. W przypadku oporności na RMP zaleca się stosowanie leków o wrażliwości potwierdzonej *in vitro* w schemacie 3-lekowym zawierającym: klarytromycynę lub azytromycynę, moksyflokasynę, EMB, sulfametoksazol lub SM;
- w zakażeniu wywołanym przez *M. abscessus* stosuje się rozmaite leki dożylne i doustne na podstawie posiewu i testów lekowrażliwości (amikacyna, imipenem, cefoksytyna z klarytromycyną p.o., a także zestaw leków doustnych z klarytromycyną, cyprofloksacyną i doksycykliną, ewentualnie także tygecyklina, linezolid i klofazymina.), mimo to terapia często kończy się niepowodzeniem;
- w zakażeniach wywołanych przez kompleks *M. avium* leczenie bywa mało skuteczne. Stosuje się izoniazyd, ryfampicynę, etambutol, streptomycynę. Leki doustne stosowane są przez 18-24 miesiące. Najlepsze wyniki terapii uzyskuje się poprzez łączne podawanie klarytromycyny, ryfabutyliny lub ryfampicyny i etambutolu. U chorych z rozległymi zmianami i obecnością jam zaleca się podawanie aminoglikozydu przez co najmniej pierwsze 2-3 miesiące leczenia. Klarytromycynę można zastąpić azytromycyną. Zgodnie z lekowrażliwością prątków zastosować można także: cykloserynę, etionamid, amikacynę, kapreomycynę, kanamycynę, ofloksacynę, ciprofloksacynę i klofazyminę.
- u chorych z mykobakteriozą płuc wywołaną prątkami z gatunku *M. xenopi* zazwyczaj stosuje się izoniazyd, ryfampicynę, etambutol i streptomycynę.

Opis wnioskowanego świadczenia

Produkt leczniczy Mycobutin zawiera substancję czynną ryfabutybę zaliczaną do grupy leków przeciwegrząźliczych, antybiotyków (kod ATC J04AB04). Ryfabutyna należy do grupy ryfamycyn - związków przeciwbakteryjnych, których mechanizm działania polega na hamowaniu bakteryjnej DNA-zależnej polimerazy RNA. Blokada polimerazy skutkuje stopniowym ustaniem syntezy białek i ostatecznie śmiercią komórki bakteryjnej.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego stosowanie leku Mycobutin wskazane jest w ramach: profilaktyki infekcji MAC na tle zakażenia wirusem HIV u osób mających liczbę limfocytów CD4+ <75 kom./ μ l, leczeniu mykobakterioz oraz leczeniu gruźlicy płuc.

Natomiast wnioskowanymi wskazaniami do stosowania produktu leczniczego Mycobutin są: mykobakterioza płuc, gruźlica wielolekooporna, gruźlica włóknisto-jamista powikłanej Aspergilloma.

Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych poproszonych przez Agencję opinię oraz odnalezionymi zbiorami wytycznych praktyki klinicznej (w tym polskimi) we wnioskowanych wskazaniach najczęściej stosuje się:

- w gruźlicy wielolekoopornej - skojarzone podawanie kapreomycyny lub amikacyny lub kanamycyny, fluorochinolonu (optymalnie moksyflokasyny), pirazynamidu, etionamidu i cykloseryny lub PAS;
- w gruźlicy powikłanej aspergilloma - skojarzone podawanie ryfampicyny, izoniazydu, pirazynamidu i etambutolu w fazie intensywnej i ryfampicyny z izoniazydem w fazie kontynuacji;
- w mykobakteriozach płuc - skojarzone podawanie ryfampicyny, etambutolu i makrolidu (klarytromycyny lub azytromycyny).

Skuteczność kliniczna

Wyszukiwanie oraz selekcja dowodów zostały ukierunkowane na leczenie gruźlicy (bez ograniczenia do gruźlicy włóknisto-jamistej powikłanej Aspergilloma lub gruźlicy wielolekoopornej lub mykobakteriozy płuc) za pomocą ryfabutyliny.

W odniesieniu do problemu efektywności ryfabutyny w gruźlicy wielolekoopornej zidentyfikowano jedną metaanalizę z 2012 r., opartą na źródłach z trzech przeglądów systematycznych, która wskazała, że leczenie gruźlicy MDR ryfabutyną (tzn. schematem zawierającym ryfabutynę) nie oceniono w żadnym badaniu randomizowanym, a dotyczyło ono tylko 130 z 9153 (1.4%) wszystkich chorych zebranych do tej metaanalizy.

Odnaleziono przegląd systematyczny, Davies 2007, którego autorzy stwierdzili, że leki stosowane w leczeniu gruźlicy są zalecane w trzech sytuacjach klinicznych: wcześniej nieleczonej gruźlicy; gruźlicy wielolekoopornej oraz w leczeniu pacjentów seropozytywnych HIV w przebiegu gruźlicy. Ponadto stwierdzili, że niezbędne jest przeprowadzenie badań klinicznych (wysokiej jakości), które pomogą w zrozumieniu miejsca ryfabutyny w terapii pacjentów z gruźlicą.

W odniesieniu do efektywności ryfabutyny w leczeniu aspergilloma (na tle gruźlicy jamistej) oraz w leczeniu mykobakterioz płuc w wyniku przeglądu źródeł bibliograficznych nie odnaleziono badań pierwotnych i wtórnych.

Skuteczność praktyczna

Nie odnaleziono dowodów naukowych dokumentujących skuteczność praktyczną wnioskowanej technologii.

Bezpieczeństwo stosowania

W analizie bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego i monografii Podlewski 2009, zwrócono uwagę na następujące możliwe działania niepożądane ryfabutyny: cytopenie (zwłaszcza leukopenie), a nawet pancytopenie, oraz charakterystyczne dla leku, choć niezbyt częste, zapalenie błony naczyniowej oka, które może wymagać zaprzestania leczenia. Zdarzają się także obawy nadwrażliwości ze skurczem oskrzeli, a nawet wstrząsem włącznie oraz zaburzenia czynności wątroby (żółtaczką, wzrost aktywności enzymów wątrobowych). Poza tym występować mogą niecharakterystyczne i mało nasilone działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego, układu mięśniowo-kostnego oraz gorączka po podaniu.

Omówienie rekomendacji wydanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W odniesieniu do terapii gruźlicy wielolekoopornej odnaleziono 9 zestawów rekomendacji, w tym 1 zestaw wytycznych polskich. Jedynie wytyczne WHO 2010 powstały na bazie przeglądu systematycznego. W 4 zestawach wytycznych znaleźć można rekomendację dla użycia ryfabutyny w leczeniu gruźlicy MDR (WHO 2010, PTChP 2013, PHAC 2007, RPA 2011), ale w szczególnych sytuacjach klinicznych (ograniczanie interakcji z lekami, głównie przeciwretrowirusowymi lub przeciwgrzybiczymi). W części wytycznych zwraca się uwagę na niewielki (do 20%) odsetek wrażliwości szczepów MDR na ryfabutynę, stanowiący przesłankę do jej stosowania w tych przypadkach. W 4 zestawach wytycznych ryfabutyna nie jest w ogóle uwzględniona.

Zgodnie z klasyfikacją Światowej Organizacji Zdrowia (WHO 2010) ryfabutyna należy do leków pierwszego rzutu, jeśli są przesłanki, że może być skuteczna w leczeniu gruźlicy wielolekoopornej.

Wytyczne Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc (PTChP 2013) zaliczają ryfabutynę jako lek pierwszego rzutu stosowany w leczeniu gruźlicy wielolekoopornej, zastępujący ryfampicynę, ale zarezerwowany do szczególnych sytuacji klinicznych (po przeszczepieniu narządu lub u chorych na AIDS). Podkreślany jest fakt w części przypadków mimo oporności na RMP zachowana jest wrażliwość na ryfabutynę (RMB) i można ją stosować.

Ministerstwo Zdrowia Republiki Południowej Afryki (RPA 2011) w wytycznych wskazuje miejsce ryfabutyny w trzeciej linii leczenia MDR. Krzyżowa oporność na ryfabutynę pojawia się w 80% przypadków oporności na ryfampicynę.

Ryfabutyna jest wymieniana jako lek drugiego rzutu w leczeniu gruźlicy w sugerowanych schematach leczenia MDR opracowanych przez kanadyjskie Ministerstwo Zdrowia (PHAC 2007). Wytyczne te

podkreślają, że około 20% szczepów opornych na RMP jest wrażliwych na ryfabutyne (RMB), ale dane dotyczące skuteczności RMB w gruźlicy MDR są skąpe i niejednolite.

W odniesieniu do gruźlicy włóknisto-jamistej powikłanej aspergilloma odnaleziono 1 zestaw wytycznych leczenia aspergilloma, nie odnoszący się do podawana ryfabutyne. Natomiast na 13 odnalezionych zestawów wytycznych odnoszących się do terapii gruźlicy płuc tylko w 6 (PTChP 2013, Japanese Society for Tuberculosis - JST 2008/2011, WHO 2010, Sociedad Espanola de Enfermedades Infecciosas y Microbiologia Clinica (SEIMC) i Sociedad Espanola de Neumologia y Cirugia Toracica (SEPAR) - SEIMC 2010, Sociedade Brasileira De Pneumologia E Tisiologia - SBPT 2009, PHAC 2007) określa się ryfabutyne jako lek pierwszego lub drugiego rzutu o wąskich wskazaniach do stosowania (ograniczenie interakcji z lekami przeciwretrowirusowymi lub przeciwgrzybiczymi). Pozostałe 7 wytycznych nie zawiera rekomendacji stosowania ryfabutyne (RNCTP 2013 (pediatryczne), European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) i European Respiratory Society (ERS) - ECDC 2012, National Institute for Health and Clinical Excellence - NICE 2011, Namibia 2011, Botswana 2007, RPA 2007, WHO 2009 (pediatryczne).

W odniesieniu do terapii mykobakterioz odnaleziono 9 zestawów rekomendacji, w tym 1 zestaw wytycznych polskich. Żaden nie był oparty na przeglądzie systematycznym. W 8 z 9 zestawów wytycznych zaleca się użycie ryfabutyne w skojarzeniu z makrolidem i etambutolem w leczeniu mykobakterioz płucnych. Wytyczne Botswana 2007 nie odnoszą się do kwestii stosowania ryfabutyne w terapii mykobakterioz.

Polskie Towarzystwo Naukowe AIDS 2013 wskazuje, że gdy stan kliniczny wymaga dodania trzeciego lub dalszych leków powinno się rozważyć ryfabutyne z modyfikacją dawki, jeśli pacjent przyjmuje PI lub EFV.

Japanese Society for Tuberculosis i Japanese Respiratory Society w wytycznych z 2012 roku w przypadku zakażenia MAC rekomenduje RFP lub ryfabutyne (RMB), gdy RFP jest nieskuteczna lub niemożliwa do zastosowania. W tych samych okolicznościach klinicznych ryfabutyne zaleca American Thoracic Society i Infectious Disease Society of America w wytycznych z 2007 roku. Chinese Medical Association and Chinese Center for Disease Control and Prevention [ChMA 2005] wskazuje ryfabutyne jako lek stosowany w zakażeniach MAC w wytycznych leczenia AIDS.

Amerykańskie Centers for Disease Control and Prevention (CDC), National Institutes of Health (NIH) i HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America (IDSA), we wspólnych wytycznych z 2009 roku, Ministerstwo Zdrowia i Pomocy Społecznej Namibii (Namibia 2011), Ministerstwo Zdrowia Republiki Południowej Afryki (RPA 2008) umieszczają ryfabutyne w zalecanych schematach leczenia.

Odnaleziono jedną rekomendację dotyczącą finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Mycobutin (rifabutinum). HAS rekomenduje jej refundację na poziomie 65% we wskazaniach: gruźlica wielolekooporna, terapia mykobakteriozy płuc (u zakażonych HIV), profilaktyka zakażeń mykobakteriami u chorych na AIDS ze znacznym spadkiem odporności.

Odnaleziono także 5 dokumentów z 5 krajów, w których ryfabutyne w postaci produktu leczniczego Mycobutin lub Ansatipine wymieniona została jako (potencjalnie) dopuszczony do obrotu i refundowany ze środków publicznych lek (Francja, Wlk. Brytania, Czechy, Australia, Nowa Zelandia).

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 3.06.2013 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLD-460-18536-23/AL/13), w sprawie zbadania zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Mycobutin (rifabutinum) kapsułki á 150 mg we wskazaniach mykobakterioza płuc, gruźlica

wielolekooporna i gruźlica włóknisto-jamista powikłana Aspergilloma, na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2004 r. Nr 210, poz. 2135, z późn. zm.) i w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 165/2013 z dnia 12 sierpnia 2013 r. w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Mycobutin (rifabutinum) kapsułki á 150 mg we wskazaniach: mykobakterioza płuc, gruźlica wielolekooporna, gruźlica płuc włóknisto-jamista powikłana Aspergilloma.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 165/2013 z dnia 12 sierpnia 2013 r. w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Mycobutin (rifabutinum) kapsułki á 150 mg we wskazaniach: mykobakterioza płuc, gruźlica wielolekooporna, gruźlica płuc włóknisto-jamista powikłana Aspergilloma.
2. Raport Nr: AOTM-OT-431-19/2013. Mycobutin (rifabutinum) kapsułki á 150 mg we wskazaniach: mykobakterioza płuc, gruźlica wielolekooporna oraz gruźlica płuc włóknisto-jamista powikłana Aspergilloma. Raport ws. zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego.
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego.