



Rekomendacja nr 74/2013

z dnia 24 czerwca 2013 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych

w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu lecniczego Lamprene (clofasiminum), kapsułki a 100 mg, we wskazaniu: mykobakterioza płuc

Prezes Agencji nie rekomenduje wydawania zgód na refundację w ramach procedury zapotrzebowania na sprowadzenie z zagranicy produktu leczniczego nieposiadającego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, niezbędnego dla ratowania życia lub zdrowia pacjenta (import docelowy), produktu leczniczego Lamprene (clofasiminum), kapsułki a 100 mg, we wskazaniu: mykobakterioza płuc.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne wydawanie zgód na refundację produktu Lamprene (clofasiminum) kapsułki 100 mg, we wskazaniu: mykobakterioza płuc. Wśród wskazań rejestracyjnych dla klofazyminy mykobakterioza nie jest wymieniana.

Niska jakość dostępnych badań, brak informacji o istotności statystycznej wyników, ograniczona ilość publikacji dotyczących leczenia mykobakteriozy płuc, w których stosowana była klofazymina, heterogeniczność populacji chorych w poszczególnych badaniach pod względem występującego poziomu mykobakteriemii i masy ciała, poziomu hemoglobiny, wskazują, że skuteczność leku pozostaje nieustalona.

Równocześnie rekomendacje amerykańskie i brytyjskie nie zalecają stosowania w mykobakteriozach wnioskowanego leku z uwagi na odnotowaną w badaniach klinicznych wyższą śmiertelność wśród chorych leczonych klofazyminą.

Stanowisko polskich ekspertów klinicznych oraz odnalezione rekomendacje kliniczne leczenia mykobakteriozy płuc zalecają stosowanie schematów 3-lekowych, złożonych z dostępnych w Polsce leków o udokumentowanej skuteczności i bezpieczeństwie, które pacjentom obciążonym chorobami współistniejącymi i z obniżoną odpornością zapewniają skuteczne opcje terapeutyczne.

Przedmiot wniosku

Produkt leczniczy Lamprene (clofasiminum) nie posiada ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i brak jest go w Rejestrze Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium PR oraz we wspólnotowym Rejestrze Produktów Leczniczych.



Produkt ten może jednak być 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 (Dz. U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271, z późn. zm.), tj. na podstawie zapotrzebowania, wystawianego przez szpital albo lekarza prowadzącego leczenie poza szpitalem, potwierdzonego przez konsultanta z danej dziedziny medycyny. Na wniosek, Minister Zdrowia może wydać zgodę na refundację sprowadzonego leku na podstawie art. 39 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (dalej: ustawy o refundacji). Lek jest wtedy wydawany świadczeniobiorcy po wniesieniu opłaty ryczałtowej.

Problem zdrowotny

Mykobakteriozy (mikobakteriozy) to choroby wywołane przez prątki określane, jako atypowe lub niegruźlicze (NTM, ang. *non-tuberculous mycobacteria*). Prątki charakteryzują się budową ściany komórkowej, powolnym wzrostem, a także opornością na wiele antybiotyków i środków dezynfekcyjnych. NTM, jako saprofity, kolonizują drogi oddechowe, układ moczowo-płciowy i przewód pokarmowy człowieka. Najczęściej jednak powodują chorobę płuc. Z powodu niskiej zjadliwości są patogenne głównie dla osób z obniżoną odpornością organizmu: zakażonych HIV, leczonych inhibitorami TNF, po przebytej gruźlicy, chorych na pylicę płuc, chorych na mukowiscydozę, chorych na POChP i alkoholików. Najczęstszą przyczyną mykobakteriozy płuc są prątki tworzące kompleks *M. avium*, *M. kansasii* i *M. xenopi*. Mykobakteriozy najczęściej przebiegają z przewlekłym kaszlem, z odkształcaniem i osłabieniem, rzadziej występuje gorączka i poty. Przebieg choroby jest zazwyczaj przewlekły i postępujący.

Wybór opcji terapeutycznej w leczeniu NTM zależy m.in. od rodzaju zakażenia, charakteru zmian radiologicznych, zaawansowania choroby i stanu ogólnego chorego. Konieczne jest stosowanie kilku leków jednocześnie, a leczenie przeciwprątkowe prowadzi się przez co najmniej 12 miesięcy od czasu otrzymania ujemnego wyniku posiewu. W zakażeniach wywołanych przez MAC lekiem pierwszego wyboru jest klarytromycyna lub azytromycyna, w skojarzeniu z etambutolem oraz ryfampicyną lub ryfabutyką. W przebiegu mykobakteriozy wywołanej przez *M. kansasii* chorym najczęściej podaje się izoniazyd, ryfampicynę, etambutol. W przypadku, gdy leczenie farmakologiczne nie jest skuteczne należy rozważyć interwencję chirurgiczną.

W odróżnieniu od gruźlicy atypowe mykobakteriozy występują przeważnie w krajach wysokorozwiniętych. Szacuje się, że częstość występowania wynosi od 1 do 1,8 na 100 tys. mieszkańców, dane epidemiologiczne nie są jednak spójne, gdyż nie ma obowiązku rejestracji zakażeń NTM. Badanie epidemiologiczne przeprowadzone w latach 70-tych w woj. katowickim, warszawskim oraz w Łodzi wskazały, że wskaźnik zakażeń prątkami atypowymi wynosił 1,4 na 100 tys. chorych, a 4 lata później 4,3 na 100 tys. chorych. W ostatnich latach obserwuje się zwiększenie liczby zachorowań na NTM, czego przyczyną jest zwiększenie się grup ryzyka zarażeń, tj. osób z HIV, chorych z mukowiscydozą, osób po transplantacji leczonych immunosupresyjnie i lekami biologicznymi (np. przeciwko TNF-alfa).

Według danych amerykańskich współczynnik chorobowości dla mykobakteriozy płuc wynosi od 1,4 do 6,6 na 100 tys. mieszkańców. Zaobserwowano również, że choroba częściej występowała wśród kobiet, a w przypadku osób powyżej 60 r. ż. (roku życia) chorobowość wzrosła od 19,6 na 100 tys. w latach 1994-1996 do 26,7 na 100 tys. w latach 2004-2006.

Opis wnioskowanego świadczenia

Klofazymina działa bakteriostatycznie i słabo bakteriobójczo na *M. leprae*, *M. tuberculosis*, *M. avium-intracellulare*, *M. ulcerans*. Lek przenika przez barierę łożyskową. Klofazymina wiąże się wybiórczo z DNA mykobakterii powodując zahamowanie replikacji oraz wzrostu. Ze względu na odmienny mechanizm działania nie obserwuje się oporności krzyżowej z dapsonem i rifampicyną. Klofazymina wykazuje również działanie przeciwzapalne, co wykorzystywane jest w leczeniu rumienia guzowatego na tle trądu (ENL).

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Lamprene (otrzymana od producenta w wersji anglojęzycznej) klofazymina stosowana jest razem z rifampiciną oraz dapsonem w leczeniu licznoprątkowego trądu (MB ang. *multibaccillary forms*, choroba Hansen'a) u chorych z indeksem prątków $\geq 1+$, lub 1-10 prątkami i więcej w 100 polach widzenia pod mikroskopem w czasie badania próbki skóry lub obecność więcej niż 5 charakterystycznych zmian skórnych.

Klofazymina stosowana jest także w leczeniu przewlekłego lub steroidozależnego rumienia guzowatego na tle trądu (ENL, ang. *erythema nodosum leprosum*).

Prowadzenie terapii wielolekowej w przebiegu trądu jest konieczne w celu zapobiegania rozwojowi oporności szczepów *M. leprae*.

Alternatywna technologia medyczna

Zgodnie ze stanowiskiem polskich ekspertów klinicznych oraz odnalezionymi rekomendacjami klinicznymi w leczeniu mykobakteriozy płuc najczęściej stosuje się schemat 3-lekowy złożony z następujących leków: klarytromycyna (CLA) lub azytromycyna (AZA), etambutol (EMB), ryfampicyna (RIF), izoniazyd (ISO).

Skuteczność kliniczna

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono 6 publikacji dotyczących leczenia mykobakteriozy płuc lub rozsianej, w których stosowana była klofazymina (CLO). Wśród włączonych badań 5 było z grupą kontrolną, w której nie stosowano CLO lub zastępowano ją RIF lub RIB (ryfabutylna), czy też podawano inny schemat lekowy. Kolejne badanie było jednoramienne, tj. bez grupy kontrolnej, i oceniano w nim skuteczność schematu CLA+EMB+CLO na podstawie wyników na początku badania oraz po 15 msc leczenia. W badaniu tym wykazano skuteczność terapii u większości chorych, jednak bez określenia istotności statystycznej (ponad połowę pacjentów wyleczono z mykobakteriozy płuc i osiągnięto poprawę kliniczną).

W pozostałych badaniach kontrolnych, w których uczestniczyli chorzy na AIDS, w 2 nie obserwowano różnic istotnych statystycznie między porównywanymi grupami, tj. względem schematu CLA+EMB+RIF w badaniu *Cohn 1999* oraz względem schematu bez CLO w badaniu *Fournier 1999*, a w 3 badaniach wykazano istotną statystycznie przewagę schematów, w których CLO nie była stosowana. Wyższa skuteczność schematów bez CLO dotyczyła takich punktów końcowych jak: liczba zgonów w czasie trwania badania, wystąpienie oporności na CLA, nawrót choroby (badanie, w którym CLO stosowana była w schemacie 2-lekowym z CLA, a grupa kontrolna stanowiła schemat 3-lekowy: CLA+EMB+RIB), czas do przerwania leczenia, szybkość i skuteczność eradykacji mykobakterii, przeżycie całkowite chorych, a także objawy kliniczne choroby i wynik w skali Karnofsky'ego (badanie, w którym CLO stosowana była w schemacie 4-lekowym z EMB, RIF i CIP, a grupa kontrolna stanowiła schemat 3-lekowy: CLA+EMB+RIB).

Powyższe wyniki należy interpretować mając na uwadze heterogeniczność populacji chorych w poszczególnych badaniach pod względem liczby c.f.u./ml krwi i masy ciała chorych (w badaniu *Chaison 1997* poziom mykobakteriemi i masa ciała były istotnie statystycznie wyższe w grupie z CLO), odsetka chorych z przebytą infekcją *P.carinii* i stosujących profilaktykę przeciwko tym drobnoustrojom (istotnie statystycznie więcej chorych w grupie z CLO w badaniu *Shafran 1996*) oraz poziomowi hemoglobiny (w badaniu *Cohn 1999* istotnie statystycznie niższy w grupie z CLO).

Bezpieczeństwo stosowania

Wśród odnalezionych badań klinicznych, w których oceniano bezpieczeństwo schematów terapii z CLO, terapię CLA+EMB+CLO przerwało nieznacznie więcej chorych niż w przypadku terapii CLA+EMB+RIF, natomiast toksyczność była powodem dyskontynuacji częściej w grupie z RIF niż w grupie z CLA; nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w bezpieczeństwie terapii schematem z CLO oraz bez CLO, jednak w grupie CLA+EMB+CLO częściej obserwowano występowanie zdarzeń niepożądanych ogółem, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych (wymioty, psychozy maniako-depresyjne, niedosłuch) niż w grupie CLA+EMB; czas leczenia schematem z CLO

i schematem bez CLO nie różnił się istotnie statystycznie, lecz był dłuższy w grupie CLA+EMB; w czasie zakładanych 15 miesięcy leczenia schematem CLA+MIN+CLO 2 chorych przerwało leczenie z powodu występowania ciężkich działań niepożądanych; częstość występowania przynajmniej 1 zdarzenia niepożądanego była podobna w grupie CLA+CLO i grupie CLA+EMB+RIB; jednak więcej zdarzeń niepożądanych wystąpiło w grupie 3-lekowej (52%) niż w grupie 2-lekowej (31%) oraz więcej chorych przerwało leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych w tej grupie (tj. CLA+EMB+RIB), w grupie CLA+EMB+RIB istotnie statystycznie częściej obserwowano zmianę w czuciu smaku, a w grupie CLO+EMB+RIF+CIP częściej odnotowywano podniesiony poziom dehydrogenazy mleczanowej (w tym w stopniu 3-4 wystąpił u 2 chorych w grupie z CLO i nie wystąpił w grupie kontrolnej CLA+EMB+RIB).

Na podstawie innych danych literaturowych oraz ChPL Lamprene stwierdzono, że terapia klofazymina może powodować od czerwonego do czarnobrazowego zabarwienia płynów ustrojowych i skóry, które może prowadzić do depresji (raportowano dwa przypadki depresji z samobójstwem), nadwrażliwość na światło, suchość skóry i wysypkę trądzikopodobną, świąd, zaburzenia za strony przewodu pokarmowego, krwawienia z przewodu pokarmowego, zmniejszenie masy ciała, a długotrwałe stosowanie może powodować zagrażające życiu uszkodzenie jelit i narządów miękkich w wyniku odkładania kryształków klofazyminy.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Departament Polityki Lekowej i Farmacji przekazał informacje, że w latach 2012 (III kwartał) i 2013 r. (I kwartał) wydano 34 i 10 zgód na sprowadzenie, na 8 i 6 wniosków refundacyjnych oraz zrefundowano 15 i 10 a 100 kaps. opakowań leku Lamprene, odpowiednio na kwoty 9 359 oraz 5 616 według cen hurtowych w PLN.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 13 dokumentów odnoszących się do leczenia mykobakteriozy płuc lub rozsianej. Zgodnie z opinią polskich ekspertów klinicznych, w Polsce aktualnie obowiązujące są wytyczne ATS/IDSA z 2007, dostępne także w skróconej, polskojęzycznej wersji *Fangrat 2008*. Rekomendowany schemat terapii, zgodnie z odnalezionymi wytycznymi zależy m.in. od gatunku mykobakterii oraz rozległości i intensywności zmian płucnych. Najczęściej wymieniany schemat leczenia złożony jest z makrolidu, tj. klarytromycyny lub azytromycyny, etambutolu oraz ryfampicyny lub ryfabutyliny.

We wszystkich rekomendacjach odwołujących się do stosowania CLO (7 publikacji), z wyjątkiem wytycznych DRM z Wielkiej Brytanii z 2008 r., stosowanie klofazyminy nie jest zalecane ze względu na wykazanie wyższej śmiertelności w badaniach klinicznych u chorych leczonych tym produktem, lub też rekomendacje wskazują na nieustaloną skuteczność leku. W wytycznych DRM z 2008 r. klofazymina wymieniana jest natomiast jako jeden z leków, na które wrażliwe są prątki z gatunku *M.chelonae*.

Nie odnaleziono żadnych rekomendacji dotyczących finansowania klofazyminy w leczeniu mykobakteriozy ze środków publicznych.

W trakcie prac nad analizą odnaleziono zostały 4 dokumenty z 3 krajów, w których klofazymina wymieniona została jako (potencjalnie) refundowany lek. Według danych australijskich CLO wymieniona jest w wykazie dostępnych leków oraz zestawieniu przepisywanych leków w leczeniu trądu, a w Nowej Zelandii lek ten refundowany jest w grupie leków przeciwgruźliczych i przeciwtrądowych bez dopłaty pacjenta (cena 197,50 \$ za 100 kaps.). Zgodnie danymi MHRA 2010 klofazymina znajdowała się w zestawieniu najczęściej importowanych leków do Wielkiej Brytanii w 2010 r. Ponadto wśród odnalezionych rekomendacji klinicznych podano informacje o dostępności leku w Namibii oraz braku ogólnego dostępu do terapii klofazymina w Botswanie. Dodatkowo, zgodnie z informacją podaną przez producenta jedynym krajem, na terenie którego istnieje aktywne pozwolenie i obrót produktem Lamprene jest Francja.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 7.05.2013 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLD-460-18536-14/AL/13), odnośnie zbadania zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Lamprene (clofasiminum), kapsułki a 100 mg, we wskazaniu: mykobakterioza płuc, na podstawie art. 31 e ust 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (tj. Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.), w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku 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 98/2013 z dnia 24 czerwca 2013 r. w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Lamprene (clofasiminum) kapsułki 100 mg, we wskazaniu: mykobakterioza płuc.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 98/2013 z dnia 24 czerwca 2013 r. w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Lamprene (clofasiminum) kapsułki 100 mg, we wskazaniu: mykobakterioza płuc.
2. Raport ws. zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Nr: AOTM-OT-431-17/2013. Lamprene (clofasiminum) kapsułki á 100 mg we wskazaniu: mykobakterioza płuc.
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego.