



Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 98/2013 z dnia 24 czerwca 2013 r.  
w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu  
lecniczego Lamprene (clofasiminum) kapsułki 100 mg,  
we wskazaniu: mykobakterioza płuc

*Rada uważa za niezasadne wydawanie zgody na refundację produktu Lamprene (clofasiminum) kapsułki 100 mg, we wskazaniu: mykobakterioza płuc.*

**Uzasadnienie**

*Lamprene (clofasiminum) nie ma udokumentowanej badaniami wartości w leczeniu mykobakterioz. We wszystkich rekomendacjach odwołujących się do stosowania CLO (7 publikacji), z wyjątkiem wytycznych Department of Respiratory Medicine z Wielkiej Brytanii z 2008 r., stosowanie clofasiminum nie jest zalecane ze względu na wykazanie wyższej śmiertelności w badaniach klinicznych u chorych leczonych tym lekiem, lub też rekomendacje wskazują na nieustaloną skuteczność leku. Clofasiminum nie posiada również rejestracji EMA w procedurze centralnej. W Charakterystyce Produktu Lecniczego clofasiminum brak jest wskazania – mykobakteriozy. Również polscy eksperci uważają, że clofasiminum nie jest w stanie zastąpić leków stosowanych obecnie w leczeniu mykobakteriozy. Dodatkowo, zgodnie z informacją podaną przez firmę Novartis Poland sp. z o.o., Francja jest jedynym krajem, na terenie którego istnieje aktywne pozwolenie i obrót produktem Lamprene.*

**Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 26.04.2013 r. dotyczy zbadania na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych i w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobów medycznych zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Lamprene (clofasiminum) kapsułki 100 mg, we wskazaniu: mykobakterioza płuc.

**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



odkształceniem 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 przeciwpłatkowe prowadzi się przez co najmniej 12 miesięcy od czasu otrzymania ujemnego wyniku posiewu. W zakażeniach wywołanych przez MAC (ang. *M. avium complex*) lekiem pierwszego wyboru jest klarytromycyna lub azytromycyna, w skojarzeniu z etambutolem oraz ryfampicyną lub ryfabutyłą. 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.

### **Opis wnioskowanej technologii medycznej**

Lamprene (clofasimum) kapsułki 100 mg.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Lamprene, klofazymina stosowana jest razem z ryfampicyną 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 obecnością więcej niż 5 charakterystycznych zmian skórnych. Stosuje się ją także w leczeniu przewlekłego lub steroidozależnego rumienia guzowatego na tle trądu (ENL, ang. erythema nodosum leprosum).

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 ryfampicyną. Klofazymina wykazuje również działanie przeciwzapalne, co wykorzystywane jest w leczeniu rumienia guzowatego na tle trądu (ENL).

### **Alternatywne technologie medyczne**

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 i bezpieczeństwo**

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 (Fournier 1999, Chaison 1997) lub zastępowano ją RIF (Cohn 1999) lub RIB (May 1997), czy też podawano inny schemat lekowy (Shafran 1996). Z kolei badanie Roussel 1998 było jednoramienne, tj. bez grupy kontrolnej, w którym oceniano skuteczność schematu CLA+MIN+CLO na podstawie wyników na początku badania oraz po 15 msc leczenia. W badaniu tym wykazano skuteczność terapii u większości chorych, jednak bez określenia i.s. (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 istotnych statystycznie (i.s.) różnic 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 i.s. przewagę schematów, w których CLO nie była stosowana. Wyższa skuteczność schematów bez CLO dotyczyła takich punktów końcowych jak: liczba zgonów w czasie trwania badania (Chaison 1997), wystąpienie oporności na CLA, nawrót choroby (May 1997, 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 Shafran 1996, 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 (c.f.u.- jednostki koloniotwórcze, ang. colony forming units) i masy ciała chorych (w badaniu Chaisson 1997 poziom mykobakteremii i masa ciała były i.s. wyższe w grupie z CLO), odsetka chorych z przebytą infekcją *P.carinii* i stosujących profilaktykę przeciwko tym drobnoustrojom (i.s. więcej chorych w grupie z CLO w badaniu Shafran 1996) oraz poziomu hemoglobiny (w badaniu Cohn 1999 i.s. niższy w grupie z CLO).

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 częściej była powodem dyskontynuacji w grupie z RIF niż w grupie z CLA (Cohn 1999); nie obserwowano i.s. 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 maniakalno-depresyjne, niedosłuch) niż w grupie CLA+EMB (Fournier 1999); czas leczenia schematem z CLO i schematem bez CLO nie różnił się i.s., lecz był dłuższy w grupie CLA+EMB (Chaisson 1997); w czasie zakładanych 15 miesięcy leczenia schematem CLA+MIN+CLO 2 chorych przerwało leczenie z powodu występowania ciężkich działań niepożądanych (Roussel 1998); częstość występowania przynajmniej 1 zdarzenia niepożądanego była podobna w grupie CLA+CLO i grupie CLA+EMB+RIF; 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+RIF) (May 1997); w grupie CLA+EMB+RIF i.s. 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+RIF) (Shafran 1996).

Na podstawie innych danych literaturowych oraz ChPL Lamprene stwierdzono, że terapia klofazyminą może powodować od czerwonego do czarnobrazowego zabarwienia płynów ustrojowych i skóry, co 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 mięsnych w wyniku odkładania kryształków klofazyminy.

### **Skuteczność praktyczna**

Nie odnaleziono danych.

### **Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

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 roku, 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 ryfabutyliny lub ryfabutyliny.

We wszystkich rekomendacjach odwołujących się do stosowania CLO (7 publikacji), z wyjątkiem wytycznych Department of Respiratory Medicine z Wielkiej Brytanii z 2008 r., stosowanie klofazyminy nie jest zalecane ze względu na wykazanie wyższej śmiertelności w badaniach klinicznych u chorych leczonych tym lekiem, 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.

### **Status i warunki finansowania w Polsce i innych krajach**

Zgodnie z danymi przekazanymi przez MZ sprowadzanie leku Lamprene następuje zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271, z późn. zm.14), tj. na podstawie zapotrzebowania, wystawianego przez szpital albo lekarza prowadzącego leczenie poza szpitalem, potwierdzone przez konsultanta z danej dziedziny medycyny. Brak jest na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu zawierających tę samą substancję, dawkę i postać. Tym samym, Minister Zdrowia może wydać decyzję o objęciu refundacją sprowadzonego leku, na podstawie art. 39 ustawy o refundacji. Lek jest wtedy wydawany świadczeniobiorcy po wniesieniu opłaty ryczałtowej (3,20 PLN).

Zgodnie z danymi Departamentu Polityki Lekowej i Farmacji liczba wydanych zgód na sprowadzenie produktu Lamprene wyniosła 34 w 2012 r. oraz 10 w 2013 r, a odpowiadająca im kwota zgód na refundację równa była 9 359 PLN i 5 616 PLN.

W trakcie prac nad analizą odnaleziono zostały 4 dokumenty z 3 krajów, w których klofazymina wymieniona została jako (potencjalnie) refundowany lek. Wg 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 klofazyminą w Botswanie. Dodatkowo, zgodnie z informacją podaną przez firmę Novartis Poland sp. z o.o. jedynym krajem, na terenie którego istnieje aktywne pozwolenie i obrót produktem Lamprene jest Francja.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.

.....  


#### **Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 31 e ust. 1 ustawy o z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn .zm.) w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2012 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.), z uwzględnieniem raportu nr AOTM-OT-431-17/2013 ws. zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego, „Lamprene (clofasiminum) kapsułki á 100 mg we wskazaniu: mykobakterioza płuc” Warszawa, 14 czerwca 2013 r.