



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 165/2013 z dnia 12 sierpnia 2013 r.
w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu
lecniczego Mycobutin (rifabutinum) kapsułki á 150 mg
we wskazaniach: mykobakterioza płuc, gruźlica wielolekooporna,
gruźlica płuc włóknisto-jamista powikłana Aspergilloma

Rada uważa za zasadne wydawanie zgody na refundację produktu Mycobutin (rifabutinum) kapsułki á 150 mg we wskazaniach: mykobakterioza płuc, gruźlica wielolekooporna, gruźlica płuc włóknisto-jamista powikłana Aspergilloma.

Uzasadnienie

Produkt leczniczy Mycobutin (rifabutin) należy do grupy antybiotyków przeciwgruźliczych podawanych pacjentom bardzo rzadko: w szczególnych przypadkach wielolekoopornej gruźlicy oraz u chorych z gruźlicą, u których jednocześnie rozpoznano HIV. Jest sprowadzany na wniosek dla niewielkiej grupy ok. 20 pacjentów w roku i aplikuje się go w schematach leczniczych z kilkoma innymi lekami przeciwgruźliczymi.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 03.06.2013 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 Mycobutin (rifabutinum) kapsułki á 150 mg we wskazaniu mykobakterioza płuc, gruźlica, wielolekooporna, gruźlica włóknisto-jamista powikłana Aspergilloma. Wskazany produkt leczniczy jest sprowadzany zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 Prawo farmaceutyczne.

Wykonano analizę skróconą, ograniczoną do oceny skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa.

Problem zdrowotny

Mykobakterioza płuc to zakażenie spowodowane przez prątki atypowe, niepatogenne dla zdrowego człowieka, które są chorobotwórcze dla osoby z upośledzeniem odporności. Prątki te są bardzo odporne na wiele leków przeciwbakteryjnych, a w stanach obniżenia odporności powodują nawet uogólnione infekcje z posocznicą zagrażające życiu.

Gruźlica wielolekooporna to gruźlica, której przyczyną jest zakażenie prątkami odpornymi na oba podstawowe leki przeciwprątkowe: izoniazyd i ryfampicynę. Ogranicza to skuteczność leczenia choroby i w najlepszym przypadku prowadzi do znacznego przedłużenia terapii; część przypadków kończy się jednak zgonem z powodu niemożności opanowania infekcji.

Aspergilloma to rozrost grzybni kropidlaka (*Aspergillus* sp.) w jamie ciała, najczęściej w jamie pogruczkowej w płucach (a więc wikłać może gruźlicę włóknisto-jamistą). Rozrost z reguły nie nacieka



tkanek i formuje kulę w świetle jamy, a jedynym poważnym problemem jest uszkodzenie okolicznych naczyń krwionośnych powodujące krwioplucie, niekiedy masywne, a nawet zagrażające życiu, co wymaga ryzykownego leczenia operacyjnego albo wdrożenia leczenia przeciwwgrzybiczego itrakonazolem lub worykonazolem.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Zawarta w ocenianym produkcie leczniczym substancja czynna rifabutinum (kod ATC J04AB04) należy do grupy leków przeciwgruźliczych, antybiotyków. Dzienna dawka wg WHO wynosi 0,15 g. Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Mycobutin (rifabutinum) lek ten wskazany jest w leczeniu mykobakterioz płuc i gruźlicy płuc oraz w profilaktyce infekcji mykobakteryjnych na tle zakażenia HIV przy liczbie CD4+ <75 kom./ μ l.

Produkt leczniczy Mycobutin (rifabutinum) we wskazaniu mykobakterioza płuc, gruźlica wielolekooporna, gruźlica włóknisto-jamista powikłana Aspergilloma nie posiada ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terytorium RP.

Zasady realizacji świadczenia określa Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 21 marca 2012 roku w sprawie sprowadzania z zagranicy produktów leczniczych niezbędnych dla ratowania życia lub zdrowia pacjenta dopuszczonych do obrotu bez konieczności uzyskania pozwolenia, a podstawą prawną ww. rozporządzenia jest art. 4 ust 7. pkt 2 ustawy z dnia 6 września 2001 roku – Prawo farmaceutyczne

Alternatywne technologie medyczne

Odnalezione wytyczne kliniczne, dowody naukowe odnalezione w przeglądzie systematycznym, a także opinie polskich ekspertów klinicznych wskazują, że w leczeniu mykobakteriozy płuc, gruźlicy wielolekoopornej oraz gruźlicy włóknisto-jamistej powikłanej aspergilloma produkt leczniczy Mycobutin stosuje się w schematach terapeutycznych, a nie w monoterapii. W oparciu o analizę wariantów tych schematów można wskazać następujące główne komparatory dla wnioskowanej interwencji, czyli takie, które najczęściej mogą zastąpić ryfabutynę w schemacie leczenia:

- Ryfampicyna;
- Pirazynamid;
- Etambutol;
- Isoniazyd;
- Cyprofloksacyna;
- Linezolid;
- Amikacyna.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

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], w którym 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 rifabutyny w terapii pacjentów z gruźlicą.

W odniesieniu do efektywności ryfabutyny w leczeniu aspergilloma (na tle gruźlicy jamistej) przegląd źródeł bibliograficznych wykazał brak badań wtórnych i brak badań pierwotnych.

W odniesieniu do efektywności ryfabutyiny w mykobakteriozach nie odnaleziono adekwatnych badań wtórnych. Poszukiwanie randomizowanych badań pierwotnych nie przyniosło badań dotyczących stosowania ryfabutyiny w mykobakteriozach płuc.

W analizie bezpieczeństwa na podstawie charakterystyki produktu leczniczego i monografii Podleński 2009 uwagę zwracają następujące możliwe działania niepożądane ryfabutyiny: cytopenie (zwłaszcza leukopenie), a nawet pancytopenia, 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 włącznie ze wstrząsem 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.

Skuteczność praktyczna

Nie odnaleziono danych.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Nie dotyczy.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Zgodnie z danymi przekazanymi przez MZ sprowadzanie produktu leczniczego Mycobutin (rifabutinum) 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. 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 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.

W trakcie prac nad analizą odnaleziono 5 dokumentów z 5 krajów, w których substancja czynna (rifabutinum) wymieniona została jako (potencjalnie) dopuszczony do obrotu i refundowany lek. Wg danych publikowanych na stronach internetowych <http://www.codage.ext.cnamts.fr> (Francja), <http://www.ppa.org.uk> (Wlk. Brytania), <http://www.sukl.eu> (Czechy), <http://www.pbs.gov.au> (Australia) i <http://www.pharmac.govt.nz> (Noaw Zelandia) substancja czynna rifabutinum w postaci produktu leczniczego Mycobutin lub Ansatipine może być refundowana ze środków publicznych.

Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej

Nie dotyczy.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Dokonano przeglądu aktualnych rekomendacji postępowania klinicznego w zakresie stosowania ryfabutyiny w leczeniu mykobakterioz płuc, gruźlicy wielolekoopornej i gruźlicy włóknisto-jamistej powikłanej aspergilloma.

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 ryfabutyiny w leczeniu gruźlicy MDR (WHO 2010, PTChP 2013, PHAC 2007, RPA 2011), ale w szczególnych sytuacjach klinicznych (ograniczanie interakcji z lekami, głównie przeciwretrowirusowymi lub przeciwwgrzybiczymi). W części wytycznych zwraca się uwagę na niewielki (do 20%) odsetek wrażliwości szczepów MDR na ryfabutyinę, stanowiący przesłankę do jej stosowania w tych przypadkach. W 4 zestawach wytycznych ryfabutyina nie jest w ogóle uwzględniona.

W odniesieniu do gruźlicy włóknisto-jamistej powikłanej aspergilloma odnaleziono 1 zestaw wytycznych leczenia aspergilloma, nie odnoszący się do podawania ryfabutyiny. Natomiast spośród 13 odnalezionych zestawów wytycznych odnoszących się do terapii gruźlicy płuc w sześciu ryfabutyinę uważa się za lek pierwszego lub drugiego rzutu o wąskich wskazaniach do stosowania (ograniczanie interakcji z lekami przeciwretrowirusowymi lub przeciwwgrzybiczymi - PTChP 2013, JST 2008/2011, WHO 2010, SEIMC 2010, SBPT 2009, PHAC 2007). Pozostałe 7 wytycznych nie zawiera rekomendacji stosowania ryfabutyiny (RNCTP 2013 (pediatryczne), ECDC 2012, 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 ryfabutyiny w skojarzeniu z makrolidem i etambutolem w leczeniu mykobakterioz płucnych. Wytyczne Botswana 2007 nie odnoszą się do kwestii stosowania ryfabutyiny w terapii mykobakterioz.

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.

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

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości

prof. Rafał Suwiński

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-431-19/2013 ws. 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” Warszawa, sierpień 2013r.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Nie dotyczy.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone kolorem żółtym stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Pfizer Polska Sp. z o.o.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Pfizer Polska Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Pfizer Polska Sp. z o.o.