



Rekomendacja nr 182/2014

z dnia 28 lipca 2014 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu lecniczego Cycloserine (cycloserinum) kapsułki á 250 mg we wskazaniach: gruźlica płuc, gruźlica płuc lekooporna i wielolekooporna (MDR) oraz mykobakterioza płuc

Prezes Agencji rekomenduje wydawanie 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 Cycloserine (cycloserinum) kapsułki á 250 mg, we wskazaniach: gruźlica płuc, gruźlica płuc lekooporna i wielolekooporna (MDR) oraz mykobakterioza płuc.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne wydawanie zgody na refundację produktu leczniczego Cycloserine (cycloserinum) kapsułki á 250 mg, we wskazaniach: gruźlica płuc, gruźlica płuc lekooporna i wielolekooporna (MDR) oraz mykobakterioza płuc.

Odnalezione wytyczne praktyki klinicznej dotyczące gruźlicy płuc wskazują na zasadność stosowania wnioskowanej technologii w ramach schematów leczenia. Lek może być stosowany w II-rzucie gruźlicy płuc.

W opinii eksperta można zastosować Cycloserine (cycloserinu) w wyjątkowych przypadkach w rozpoznaniu mykobakteriozy.

Produkt leczniczy Cycloserine (cycloserinum) kapsułki á 250 mg w skali roku jest stosowany u niewielkiej liczby pacjentów.

Przedmiot wniosku

Produkt leczniczy Cycloserine (Cycloserinum) kapsułki á 250 mg, 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

Gruźlica jest chorobą zakaźną, wywoływaną przez prątki *Mycobacterium tuberculosis complex*.

Gruźlica płuc jest najczęstszą postacią choroby; dotyczy tkanki płucnej, a także krtani, tchawicy i oskrzeli.

Gruźlica wielolekooporna jest rodzajem gruźlicy wywołanym przez lekooporne szczepy prątków gruźlicy. Przez wielolekooporność (multi-drug resistance, MDR) rozumie się jednoczesną oporność co najmniej na ryfampicynę (RMP) i izoniazyd (INH).

Gruźlica jest jedną z głównych przyczyn chorobowości i śmiertelności z powodu chorób zakaźnych. Ocenia się, że co najmniej 32 % ludności na świecie jest zakażonych prątkiem gruźlicy. Co roku na gruźlicę zapada 9 mln osób, a umiera z jej powodu ok. 1,8 mln. Przyczyną są zarówno warunki polityczno-ekonomiczne, a także pandemia zakażeń HIV oraz pojawienie się prątków opornych na leki przeciwprątkowe.

W Polsce ok. 20% populacji zakażone jest prątkiem gruźlicy.

Zgodnie z danymi Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc za rok 2013:

- zarejestrowano 7250 zachorowania na gruźlicę wszystkich postaci, z czego 6835 przypadków gruźlicy płucnej;
- wśród zachorowań 6403 stanowiły nowe, a 847 – wznowy;
- współczynnik zapadalności na gruźlicę wszystkich postaci wyniósł 18,8/100 tys.;
- bakteriologiczne potwierdzenie rozpoznania uzyskano w ok. 67% (4268 z 6403) przypadków nowych i ok. 66% (557 z 847) wznów;
- liczba zarejestrowanych przypadków wielolekoopornej gruźlicy wg stanu na 31.12.2013 r. wynosiła 44;
- na gruźlicę zmarło 630 osób, w tym 473 mężczyzn i 143 kobiet, umieralność wynosiła 1,6/100 tys. (dane za rok 2012).

Gruźlicę wywołują prątki kwasoodporne z grupy *Mycobacterium tuberculosis complex* - *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. microti*, *M. canettii* i *M. caprae*. Źródłem prątków gruźlicy jest chory wydalający prątki podczas oddychania, mówienia oraz kaszlu w drobnych kropelkach płwociny, z którymi mogą być inhalowane do pęcherzyków płucnych osób zdrowych.

Rozwój choroby zależy od liczby prątków, ich zjadliwości oraz sprawności układu immunologicznego. Bezpośrednio po zakażeniu ok. 5% osób zachoruje na gruźlicę (jest to tzw. gruźlica pierwotna).

Prątki w uśpionej postaci mogą pozostawać nawet przez całe życie człowieka, a w sprzyjającej sytuacji wznówić namnażanie się i spowodować nawrót choroby, co zdarza się przede wszystkim w stanach osłabionej odporności (głównie wskutek zakażenia HIV, ale także immunosupresji terapeutycznej po podaniu glikokortykosteroidów (GKS), leków cytotoksycznych lub zwłaszcza inhibitorów działania TNFa).

Objawy ogólnoustrojowe mogą towarzyszyć gruźlicy, niezależnie od umiejscowienia zmian. Należą do nich m.in.: podwyższona temperatura ciała, nocne poty, utrata apetytu i masy ciała oraz złe samopoczucie. W badaniach dodatkowych można stwierdzić: leukopenię albo leukocytozę, niedokrwistość, wzrost OB., hiponatremię oraz hiperkalcemię.

Najczęstszym objawem gruźlicy płuc jest przewlekły kaszel, początkowo suchy, później wilgotny z wykrztuszaniem śluzowej lub ropnej wydzieliny (czasem występuje krwioplucie). Duszność może pojawiać się w zaawansowanej postaci choroby. W obrazie radiologicznym gruźlicy pierwotnej występują zmiany o charakterze zagęszczeń, najczęściej w środkowych i dolnych polach płucnych, natomiast w gruźlicy popierwotnej zagęszczenia umiejscowione są w segmentach szczytowych i tylnych górnych płatów oraz w segmentach górnych płatów dolnych.

Leczenie i cele leczenia – gruźlica wywołana przez prątki nie-lekooporne

Skuteczne leczenie ma na celu głównie zapobieganie późniejszym następstwom i nawrotom choroby oraz zahamowanie jej szerzenia się.

Podstawą leczenia gruźlicy płuc jest krótkotrwała, standardowa chemioterapia zapewniająca blisko 100 % skuteczność. WHO zaleca bezpośrednio nadzorowane leczenie - DOT (Directly Observed Treatment), polegające na bezpośredniej obserwacji przyjmowania leków przez chorego, prowadzonej przez pielęgniarkę lub przeszkoloną osobę.

Lekami stosowanymi w terapii gruźlicy są głównie:

1. Leki bakteriobójcze
 - izoniazyd (INH, H) – silnie bakteriobójczy, zapobiega rozwojowi lekooporności
 - ryfampicyna (RMP, R) – główny reprezentant grupy ryfamycyn (do których należy wnioskowana ryfabutyna (RMB) – silnie bakteriobójcza, zapobiega rozwojowi lekooporności)
 - pyrazynamid (PZA, Z)
 - streptomycyna (SM, S) – główny reprezentant grupy aminoglikozydów
 - kapreomycyna (CAP)
 - etionamid (ETA)
 - fluorochinolony (FQ)
2. Leki bakteriostatyczne
 - etambutol (EMB, E)
 - kwas paraaminosalicylowy (PAS)
 - cykloseryna (CS)

Ze względu na skuteczność kliniczną wyróżnia się:

Leki pierwszego wyboru (leki podstawowe)

- bakteriobójcze: INH, RMP, PZA, ryfabutyna (RMB), SM
- bakteriostatyczne: EMB

Leki drugiego wyboru (leki alternatywne)

- bakteriobójcze: CAP, aminoglikozydy kanamycyna (KM) i amikacyna (AM), ETA, fluorochinolony (FQ), ryfapentyna (z grupy ryfamycyn),
- bakteriostatyczne: PAS, CS, tiacetazon, klofazymina, klarytromycyna

Leczenie i cele leczenia – gruźlica wielolekooporna

Lekooporność to zmniejszenie wrażliwości prątków gruźlicy na leki w takim stopniu, że różni się ona istotnie od wrażliwości szczepu dzikiego, który nigdy nie miał kontaktu z lekami przeciwprątkowymi. Wyróżnia się oporność:

- jednolekową (oporność na 1 lek pierwszego wyboru)
- polilekową (oporność na 2 i więcej leków pierwszego wyboru). Typy oporności polilekowej:
 - wielolekooporność (multi-drug resistance, MDR) to jednoczesna oporność co najmniej na ryfampicynę (RMP) i izoniazyd (INH);

- rozszerzona wielolekooporność (extended drug resistance, XDR) to oporność na INH, RMP, chinolony, oraz ≥ 1 lek PLP;
- preXDR- to oporność na INH, RMP i chinolony (jednak z zachowaną wrażliwością na aminoglikozydy lub kapreocyne).

WHO dzieli leki stosowane w leczeniu gruźlicy wielolekoopornej na 5 grup:

- Leki pierwszego rzutu - PZA, EMB, ryfabutyna (RMB);
- Leki podawane pozajelitowo (PLP) - CAP, kanamycyna, amikacyna, w ostateczności SM;
- Fluorochinolony - lewofloksacyna, moksyfloksoacyna, ofloksacyna;
- PAS, CS, ETA, protionamid, terizydol;
- Klofazymina, linezolid, amoksycylina z klawulanianem, tioacetone, imipenem z cylastatyna, klarytromycyna, INH w dużej dawce (>10 mg/kg) - te leki nie mają dobrze potwierdzonej skuteczności w gruźlicy MDR.

Wczesne wykrycie i zastosowanie pełnego leczenia w większości przypadków prowadzi do wyleczenia. Niemniej z danych epidemiologicznych wynika, że w Polsce co roku na około 7 030 zachorowań notuje się ok. 630 zgonów. W przypadku zakażeń wielolekoopornych, dane WHO (2013 r.) wskazują, że w populacji pacjentów, u których w 2010 r. wykryto chorobę, wyleczonych całkowicie zostało 48% pacjentów.

Mykobakteriozy to choroby wywołane przez prątki określane jako atypowe lub niegruźlicze (non-tuberculous mycobacteria – NTM), a więc m.in. *M. kansasii*, *M. abscessus*, *M. avis complex* (MAC, czyli *M. avis* lub *M. intracellulare*).

Dane dotyczące częstości występowania są niespójne, dostępne dane wskazują iż odsetki wahają się od 1 do 1,8 na 100 tys. mieszkańców oraz od 1,4 do 6,6 na 100 tys. mieszkańców. Wyniki amerykańskich badań wskazują, że choroba częściej występowała wśród kobiet, a w przypadku osób powyżej 60 r.ż. chorobowość mykobakteriozy płuc wzrosła od 19,6 na 100 tys. w latach 1994-1996 do 26,7 na 100 tys. w latach 2004-2006.

Badania epidemiologiczne przeprowadzone w Polsce, 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 już 4,3 na 100 tys. chorych.

Prątki NTM są szeroko rozpowszechnione w przyrodzie. Charakteryzują się opornością na wiele antybiotyków i środków dezynfekcyjnych. Znanych jest ponad 100 gatunków prątków, przy czym tylko nieliczne są chorobotwórcze dla ludzi i zwierząt. 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, obturacyjna choroba płuc - POChP), a także u alkoholików. Choroba nie przenosi się z człowieka na człowieka.

Możliwe są trzy obrazy kliniczne mykobakteriozy płuc:

- przypominający gruźlicę,
- z licznymi drobnymi guzkami i rozstrzeniami oskrzeli, głównie w płacie środkowym i języczku,
- z objawami przypominającymi alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych.

Prątki atypowe są odporne na wiele leków przeciwprątkowych, a wyniki leczenia nie zawsze są zgodne z testami lekowrażliwości. Leczenie wydłuża się nawet do 12 m-cy. od czasu uzyskania ujemnego posiewu.

Do zakażeń mykobakteriami atypowymi dochodzi najczęściej u osób już wcześniej leczonych z powodu przewlekłych chorób płuc. Do czynników ryzyka należą: przebyta gruźlica płuc, zniekształcenie klatki piersiowej, ze współistniejącym wypadaniem płata zastawki mitralnej, choroby górnego odcinka przewodu pokarmowego przebiegające z aspiracją treści żołądkowej, zabiegi

chirurgiczne, dializy, wkłucia centralne. Współzakażenie HIV i *M. kansasii* u chorych z niską liczbą limfocytów CD4+ wiąże się zazwyczaj ze złym rokowaniem.

Opis wnioskowanego świadczenia

Produkt leczniczy Cycloserine (cyckloserinum) kapsułki a 250 mg we wskazaniach: gruźlica płuc, gruźlica płuc lekooporna i wielolekooporna (MDR) oraz mykobakterioza płuc nie posiada ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej Polskiej.

Lek Cycloserine jest wskazany do stosowania w leczeniu aktywnej gruźlicy płuc oraz gruźlicy poza płucnej (w tym choroby nerek), gdy występuje wrażliwość na ten lek oraz po nieudanym leczeniu I linii (streptomycyną, izoniazidem, ryfampicyną, etambutolem). Jak wszystkie leki przeciwgruźlicze cykloseryna powinna być podawana tylko w skojarzeniu z innymi skutecznymi chemioterapeutykami.

Lek Cycloserine może być efektywny w leczeniu ostrej infekcji dróg moczowych powodowanych przez wrażliwe szczepy bakterii Gram dodatnich i Gram ujemnych, w szczególności *Klebsiella/Enterobacter* oraz *Escherichia coli*.

Jest nie bardziej, a może być mniej, efektywna niż inne leki przeciwbakteryjne w leczeniu infekcji dróg moczowych, powodowanych przez bakterie inne niż mykobakterie. Stosowanie cykloseryny w tym przypadku powinno być rozważone tylko, gdy inne terapie okażą się nieskuteczne, i kiedy drobnoustrój wykaże wrażliwość na lek.

Alternatywna technologia medyczna

Zgodnie z wytycznymi WHO 2010 dot. gruźlicy alternatywną substancją dla cykloseryny może być teryzydron (przyjmuje się, że leki te mają podobną skuteczność). Jednakże żaden z ekspertów klinicznych nie wskazał, że teryzydron jest/może być stosowany w Polsce. W związku z powyższym brak jest dla cykloseryny dostępnych w Polsce świadczeń alternatywnych.

Skuteczność kliniczna

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 6 badań klinicznych z grupą kontrolną, dla których dostępne były pełnotekstowe publikacje.

Storey 1959

Po 4 miesiącach obserwacji w grupach INH+PAS oraz INH+CS wykazano znaczną i umiarkowaną poprawę w zmianach radiologicznych, kolejno u 59% vs 57%. Po 8 miesiącach wyniki wyniosły 74% oraz 76%.

W grupie INH+CS odnotowano niższy odsetek przypadków zanikania jam płucnych (cavity closure), niż w grupie INH+PAS, odpowiednio 39% vs 44%, dla 8-miesięcznego okresu obserwacji oraz niższy odsetek pacjentów, u których badanie płwocin wskazywało na brak obecności prątków gruźlicy (68% vs 78%).

W grupie INH+PAS większość toksycznych reakcji stanowiła nietolerancja ze strony układu pokarmowego na PAS, 6 przypadków wysypki polekowej, 2 gorączki oraz jeden zgon z powodu ostrej niewydolności wątroby. W grupie INH+CS odnotowano reakcje na centralny układ nerwowy, w tym zmiany osobowości, zmiany umysłowe i neurologiczne (13 pacjentów), wysypka polekowa (u 2 osób po zażyciu CS), jeden przypadek zapalenia nerwu wzrokowego i jeden napadu drgawkowego.

Boszormenyi 1965

Na podstawie badania radiologicznego 48% pacjentów w grupie ETA+PZA wykazało poprawę w obrazie radiologicznym, 53% z grupy ETA+CS oraz 58% z grupy ETA+PZA+CS. Większe różnice osiągnięto w ocenie znacznej poprawy. W grupie ETA+PZA+CS odnotowane u 25% osób, u 16%

w grupie ETA+CS i u 6% w grupie ETA+PZA. Istotne różnice odnotowano między grupami ETA+PZA+CS oraz ETA+PZA

Po 3 miesiącach badania 18% pacjentów z grupy ETA+PZA+CS przerwało leczenie z powodu wystąpienia toksycznych reakcji, 5% zrezygnowało z badania, natomiast 8% musiało zmienić schemat leczenia, z powodu niesatysfakcjonujących rezultatów. W grupie ETA+PZA było to odpowiednio 27%, 22% i 12%, a w grupie ETA+CS 18%, 16% i 11%.

Japan_3_1966

Po 6 miesiącach obserwacji ujemny wynik posiewu bakterii uzyskano w grupie SM+INH+CS u 92,7% osób, 95,7% w grupie SM+INH+ETA oraz 96,3% w grupie SM+INH+EMB. W podgrupie pacjentów ze znacznie zaawansowaną gruźlicą płuc osiągnięte wyniki wynosiły odpowiednio 86,7%, 94,8% oraz 91,8%.

Na podstawie badania RTG oceniane zostały zmiany patologiczne w płucach pacjentów, włączonych do badania. Poprawa (znaczna i umiarkowana) została odnotowana u 26% osób z grupy SM+INH+CS, 32,7% z grupy SM+INH+ETA oraz 25,6% z grupy SM+INH+EMB.

Najgorszą tolerancją odznaczał się ETA, natomiast EMB był najlepiej tolerowany wśród pacjentów. Wśród najczęstszych działań niepożądanych po stosowaniu ETA były zaburzenia ze strony układu pokarmowego. W grupie przyjmującej CS najczęściej odnotowywano zaburzenia umysłowe, natomiast zaburzenia widzenia wystąpiły w grupie SM+INH+EMB i całkowicie ustąpiły po zaprzestaniu podawania etambutolu.

Japan_1_1966

Po 6 miesiącach obserwacji ujemny wynik posiewu bakterii uzyskano w grupie ETA+EMB u 85,5%, 56,9% w grupie CS+EMB oraz 51,7% w grupie ETA+CS. Wynik dla grupy ETA+EMB były znacząco wyższy, niż w dwóch pozostałych grupach. Na podstawie badania RTG oceniane zostały zmiany patologiczne w płucach pacjentów, włączonych do badania. Między ocenianymi grupami nie odnotowano istotnych różnic.

Wśród najczęstszych działań niepożądanych po stosowaniu ETA były zaburzenia ze strony układu pokarmowego. Występujące 2 przypadki zaburzeń widzenia wystąpiły u osób przyjmujących EMB i całkowicie ustąpiły po zaprzestaniu jego podawania.

W.A.T.L. 1975

Po 9 tygodniach 39% pacjentów w grupie INH+SM+PAS oraz 57% w grupie ETA+CS+PAS miało negatywny wynik na obecność bakterii na podstawie rozmazu z płwocin oraz kolejno 44% oraz 56% na podstawie posiewu bakteryjnego. Od 13 tygodnia wyniki wskazywały na wyższą skuteczność schematu INH+SM+PAS. A odsetek pacjentów z ujemnym wynikiem badań na obecność bakterii wyniósł kolejno 67% vs 66% dla rozmazu z płwocin oraz 84% vs 67%.

Ocena radiologiczna zmian w płucach po 8 tygodniach leczenia nie wykazała znaczących różnic między ocenianymi grupami. Redukcji uległo 16 na 95 jam płucnych w grupie INH+SM+PAS oraz 21 na 97 w grupie ETA+CS+PAS.

W grupie INH+SM+PAS z powodu działań niepożądanych 22% pacjentów wymagało zmiany leczenia, w grupie ETA+CS+PAS odsetek ten wyniósł 15%. Toksyczne działania CS odnotowano u 5% pacjentów. Wśród najczęstszych działań niepożądanych w obu grupach były te związane z układem pokarmowym.

Hong Kong 1974

Korzystny status bakteriologiczny w 18 miesiącu miało w grupie EtZC 88% pacjentów, w grupie ER7 87% pacjentów, w grupie ER2 79%, w grupie ER1 81% pacjentów oraz w grupie ER7ER1 87% pacjentów.

W 12 miesiącu poprawę w obrazie radiograficznym odnotowano u 37% pacjentów w grupie ER7 46% pacjentów w grupie ER2, 42% pacjentów w grupie ER1, 51% pacjentów w grupie ER7ER1 oraz 35% pacjentów w grupie EtZC.

Dowolne ZN wystąpiły u 11% pacjentów w grupie ER7, 32% w grupie ER2, 61% w grupie ER1, 48% w grupie ER7ER1 oraz 54% w grupie EtZC. Objawy grypopodobne występowały w grupach przyjmujących terapię przerywaną (ER2, ER1, ER7ER1). Ciężkie reakcje niepożądane wystąpiły u 3% - 4% pacjentów z każdej grupy. U 2 pacjentów wystąpiła uogólniona reakcja nadwrażliwości na etambutol i ryfampicynę, 3 pacjentów doznało szoku w trakcie epizodów zespołu niewydolności oddechowej, u 5 wystąpiła małopłytkowość, u 6 żółtaczka, u 1 pacjenta wymioty prowadzące do zakończenia leczenia a u 1 niewydolność nerek. U 3 pacjentów (EtZC) przerwano stosowanie cykloseryny z powodu ostrych epizodów psychiatrycznych (ostra reakcja paranoidalna, depresja, ostra psychoza).

Bezpieczeństwo stosowania

Do analizy bezpieczeństwa włączono metaanalizę Hwang 2013, której celem była ocena bezpieczeństwa cyklosporyny (CS) i teryzydnu (TRD) w leczeniu gruźlicy lekoopornej. Do metaanalizy włączono 27 publikacji, w których łącznie udział wzięło 2718 pacjentów. Wśród nich 2164 stosowało schemat leczenia zawierający CS.

W wyniku przeprowadzonej metaanalizy uzyskano odsetek wszystkich zdarzeń niepożądanych (ZN) wymagających przerwania terapii CS, który wyniósł 9,1% (95%CI 6,4–11,7). Dla pojedynczych badań wyniki wahały się od 0% (95%CI 0–4,5) do 76,9% (95%CI 46,2–95,0). Wynik metaanalizy dla odsetka psychiatrycznych niekorzystnych reakcji na lek (ADRs) wymagających przerwania terapii CS wyniósł 5,7% (95%CI 3,7–7,6), natomiast dla odsetka ADRs związanych z OUN 1,1% (95%CI 0,2–2,1).

W przeglądzie, którego celem była ocena bezpieczeństwa TRD zidentyfikowano 10 badań, do których łącznie włączono 707 pacjentów, w tym 450 (64%) było leczonych TRD.

Odsetek występowania ADRs ogółem wymagających przerwania terapii wynosił od 0,0 do 23,1%. Włączając ZD, niewymagające przerwania terapii zakres wynosił od 0,0 do 31% leczonej populacji. W 3 badaniach nie odnotowano przypadków ADRs. Z 3 publikacji porównujących CS i TRD w 2 nie osiągnięto statystycznie istotnych różnic między dwoma lekami.

Od 1970 do 2010 roku odnotowano 449 istotnych spontanicznie zgłaszanych przypadków zdarzeń dotyczących bezpieczeństwa przedłożonych do UMC (the Uppsala Monitoring Centre, Szwecja), z czego 445 było spowodowanych przez CS, a 4 przez TRD. W tym 75% przypadków, gdzie stosowano CS miało charakter psychiatryczny, w tym: psychozy (14%), depresje (7%) oraz myśli samobójcze (2%). W czterech przypadkach (0,9%) doszło do udanych prób samobójczych. Zaburzenia OUN wystąpiły u 7% przypadków, głównie były to drgawki (5%) i neuropatia (1%). Dwóch pacjentów skarżyło się na występowanie lęków i anemii po zastosowaniu TRD.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Otrzymane dane (z lat 2012 i 2013) w ramach importu docelowego przekazane przez Ministerstwo Zdrowia w sprawie Cycloserine (cycloerininum), nie zawierają wartości rozliczonych zgód łącznie, a jedynie podana jest wartość na którą wydano zgody, co nie jest odzwierciedleniem realnych wydatków poniesionych przez NFZ.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnalezione rekomendacje kliniczne dotyczące leczenia gruźlicy płuc oraz gruźlicy wielolekoopornej (WHO Światowa Organizacja Zdrowia 2010, PTChP Polskie Towarzystwo Chorób Płuc 2013, ECDC/ERS European Centre for Disease Prevention and Control i European Respiratory Society 2012) zalecają

stosowania w fazie intensywnej: przez 2 miesiące INH+RMP+PZA+EMB, natomiast w fazie kontynuacji: przez 4 miesiące INH+RMP. W przypadku wznowy po pierwszym leczeniu / powrocie po przerwaniu leczenia stosuje się schemat: 2 miesiące INH+RMP+PZA+EMB+SM, 1 miesiąc INH+RMP+PZA+EMB oraz przez 5 miesięcy INH+RMP+EMB.

Schematy leczenia gruźlicy płuc dzieci są generalnie takie same, jak dorosłych (wyjątek stanowi schemat 3-lekowy w fazie intensywnej leczenia nowych przypadków).

Leki stosowane w leczeniu gruźlicy wielolekoopornej klasyfikuje się w 5 grupach:

- Grupa 1: Leki pierwszego rzutu- PZA, EMB, RMB,
- Grupa 2: Leki podawane pozajelitowo (PLP) - kanamycyna lub amikacyna, kaspreomycyna, w ostateczności SM
- Grupa 3: FQ - lewofloksacyna, moksyfloksoacyna,,
- Grupa 4: PAS, CS, ETA, protionamid, teryzydron (może być stosowany zamiennie z cykloseryną; zakłada się porównywalną skuteczność substancji);
- Grupa 5: nie rekomendowana przez WHO do stosowania w MDR: klofazymina, linezolid, amoksycylina z klawulanianem, tioaceton, imipenem z cylastatyna, klarytromycyna, INH w dużej dawce (>10 mg/kg). Leki stosuje się, gdy nie można zaplanować leczenia w oparciu o leki grup 1-4.

Na podstawie rekomendacji klinicznych ATS American Thoracic Society, IDSA Infectious Diseases Society of America 2007 leczenie mykobakteriozy jest zależne od patogenu i postaci: w infekcjach MAC ze zmianami guzkowymi lub rozstrzeniami oskrzeli zaleca się łączne stosowanie: CLA lub AZA, EMB, RMP, w zakażeniach MAC o postaci włóknisto-jamistej lub ciężkiej postaci guzkowej lub rozstrzeniowej należy podawać łącznie: CLA lub AZA, EMB, RMP lub RMB. Zakażeni M. kansasii powinni codziennie otrzymywać: INH i pirydoksynę, RMP, EMB. Zakażeni M. abscessus ze zmianami ograniczonymi i zlokalizowanymi w płucach - jedyną skuteczną metodą leczenia jest zabieg chirurgiczny z terapią wielolekową.

Nie odnaleziono rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Cycloserine (cycloserinum) we wskazaniach: gruźlica płuc, lekooporna i wielolekooporna gruźlica płuc (MDR), mykobakterioza płuc.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 25 czerwca 2014 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLD-460-20064-1075/AB/14), w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Cycloserine (Cycloserinum) kapsułki á 250 mg we wskazaniach: gruźlica płuc, gruźlica płuc lekooporna i wielolekooporna (MDR) oraz mykobakterioza płuc, na podstawie art. 31 e ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.) i 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 232/2014 z dnia 28 lipca 2014 r. w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Cycloserine (cycloserinum) we wskazaniach: gruźlica płuc, gruźlica płuc lekooporna i wielolekooporna (MDR) oraz mykobakterioza płuc.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 232/2014 z dnia 28 lipca 2014 r. w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Cycloserine (cycloserinum) we wskazaniach: gruźlica płuc, gruźlica płuc lekooporna i wielolekooporna (MDR) oraz mykobakterioza płuc.
2. Cycloserine (Cycloserinum) kapsułki á 250 mg we wskazaniach: gruźlica płuc, gruźlica płuc lekooporna i wielolekooporna (MDR), mykobakterioza płuc. Raport ws. zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego, 23 lipca 2014 r. Raport Nr AOTM-OT-431-21/2014