



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 51/2018 z dnia 14 maja 2018 roku

w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Cicloserina (cicloserinum) we wskazaniach: gruźlica płuc wielolekooporna, mykobakterioza płuc, mykobakterioza dróg rodnych

Rada Przejrzystości uważa za zasadne wydawanie zgód na refundację leku Cicloserina (cicloserinum), kapsułki twarde á 250 mg, we wskazaniach: gruźlica płuc wielolekooporna, mykobakterioza płuc, mykobakterioza dróg rodnych.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

*Gruźlica jest chorobą zakaźną, wywołaną przez prątki kwasooporne należące do *Mycobacterium tuberculosis complex* – *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum* i in. Źródłem prątków gruźlicy jest chory wydalający prątki podczas oddychania, mówienia, a szczególnie kaszlu. Prątki znajdują się w drobnych kropelkach płwociny, które, wysychając w powietrzu, tworzą tzw. jądra kropelek o średnicy 1-5 μm , namnażają się wewnątrzkomórkowo. Rozpoznanie bywa trudne i często polega na wykluczeniu innych chorób, jest potwierdzane posiewem materiału zależnie od umiejscowienia zmian chorobowych. Gruźlica jest jedną z głównych przyczyn chorobowości i śmiertelności z powodu chorób zakaźnych. Ocenia się, że $\sim 1/3$ ludności na świecie (2-3 mld) jest zakażonych prątkiem gruźlicy. W Polsce w 2016 r. zarejestrowano 6444 przypadki gruźlicy. Zapadalność wyniosła 16,8/100 000, czyli więcej niż średnia z 2015 r. w krajach UE i Europejskiego Obszaru Gospodarczego – 11,9/100 000. W 2016 r. zarejestrowano 46 przypadków gruźlicy wielolekoopornej (MDR-TB), które stanowiły 1,1% przypadków ze znanym wynikiem badania lekowrażliwości. Lekowrażliwość prątków była w Polsce znana u 90,7% chorych z dodatnimi wynikami posiewów.*

Mykobakteriozy to choroby wywołane przez prątki określane jako atypowe lub niegruźlicze (NTM – non tuberculous mycobacteria, lub MOTT – mycobacteria other than tuberculosis). NTM są szeroko rozpowszechnione w przyrodzie, przede wszystkim znajdują się w glebie i w zbiornikach wodnych, które stanowią naturalny rezerwuuar tych drobnoustrojów. NTM z powodu malej zjadliwości są patogenne głównie dla osób z upośledzoną odpornością, zarówno ogólną jak



i miejscową. Mykobakteriozy występują głównie u: osób zakażonych HIV (stanowiąc u nich chorobę wskaźnikową AIDS), leczonych inhibitorami TNF, osób które przebyły gruźlicę, chorych na pylicę płuc, chorych na mukowiscydozę, chorych na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc i u osób z rozstrzeniami oskrzeli, oraz alkoholików. Mykobakteriozy obserwuje się głównie w krajach uprzemysłowionych (zapadalność wynosi 1-2 na 100 000). Według raportu Państwowego Zakładu Higieny, liczba zachorowań na mykobakteriozy i inne bliżej nieokreślone zakażenia prątkowe (ICD-10: A31) w Polsce w 2015 roku wyniosła 200 (zapadalność 0,52/100 000) a w 2016 roku 187 (zapadalność 0,49/100 000), spośród których hospitalizowano odpowiednio 67,5% oraz 63,6% przypadków.

Zgodnie z opiniami ekspertów do których AOTMiT zwrócił się o opinię liczebność populacji objętej potencjalnie zastosowaniem leku ok. 20-30 osób.

Z uwagi na fakt, iż żaden produkt leczniczy zawierający substancję czynną cicloserinum nie jest zarejestrowany na terenie Polski we wnioskowanych wskazaniach (w tym oceniany Cicloserina), informacje o wnioskowanej technologii medycznej przedstawiono na podstawie podsumowania charakterystyki produktu Cycloserine zarejestrowanego w Wielkiej Brytanii (SPCs Cycloserine). Zgodnie z odnalezionymi informacjami jedno z wnioskowanych wskazań tj. gruźlica płuc wielolekooporna pokrywa się ze wskazaniami zarejestrowanymi dla Cicloseriny. Pozostałe wnioskowane wskazania należałoby uznać jako pozarejestracyjne. Cykloseryna hamuje syntezę ściany komórkowej (przez kompetycję z D-alaniną we włączaniu do ściany komórkowej) w szczepach wrażliwych bakterii Gram-dodatnich i Gram-ujemnych oraz w Mycobacterium tuberculosis. Wcześniej przedmiotem oceny w Agencji był inny produkt leczniczy zawierający substancję czynną cicloserinum – Cycloserine. W opracowaniu „Cycloserine (Cycloserinum) kapsułki á 250 mg, we wskazaniach: gruźlica płuc; gruźlica płuc lekooporna i wielolekooporna (MDR); mykobakterioza płuc” (AOTM-OT-431-21/2014) badano zasadność wydawania zgody na refundację tego produktu leczniczego w ramach importu docelowego. Finansowanie leku zostało uznane za zasadne w Stanowisku Rady Przejrzystości nr 232/2014 z dnia 28 lipca 2014 r oraz lek uzyskał pozytywną Rekomendację Prezesa AOTM (nr 182/2014 z dnia 28 lipca 2014 r.).

Dowody naukowe

PTChP rekomenduje zalecane przez WHO różne schematy lekowe, w zależności od typu odporności; WHO wyróżnia w grupie leków C cykloserynę w leczeniu gruźlicy. Zalecenia Towarzystw w oparciu o mocne dowody naukowe wskazują cyklosporynę jako jeden z leków w leczeniu gruźlicy. Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi cykloseryna wymieniana jest obok nw. substancji

czynnych, które można by zaliczyć do alternatywnych technologii medycznych w leczeniu gruźlica płuc wielolekooporna: etionamidu, protionamid, teryzydon, linezolid, klofazymina i kwas paraaminosalicylowy. Jednakże brak jest dowodów naukowych w postaci przeglądów systematycznych oraz badań pierwotnych w bazach PubMed, Embase i Cochrane Library.

Bezpieczeństwo stosowania zostało ocenione w procesie rejestracji leku, nie odnaleziono informacji ostrzeżeń/komunikatów dotyczących bezpieczeństwa dla ocenianej technologii na stronach URPL, EMA i FDA.

Problem ekonomiczny

Z uwagi na brak danych o populacji docelowej (szacowanie wyłącznie w oparciu o opinie ekspertów), niemożliwe jest oszacowanie wpływu sfinansowania przedmiotowej technologii w ramach importu docelowego na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania w dniach 20-21.03.2018 r. nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dla ocenianej technologii. W latach 2016-2017 w ramach importu docelowego płatnik publiczny wydatkował 54-75 tys. zł.

Główne argumenty decyzji

Cicloserina jest lekiem p/ gruźliczym, który zgodnie z wytycznymi PTCHP oraz WHO wraz z innymi lekami p/prątkowymi powinien być stosowany u chorych. Skutek finansowy możliwy do oceny jest niewielki.

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31h ust 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 z późn. zm.), w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r. poz. 1536 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację nr: OT.4311.12.2018 „Cicloserina (cicloserinum) we wskazaniach Gruźlica płuc wielolekooporna, Mykobakterioza płuc, Mykobakterioza dróg rodnych”. Data ukończenia: 9 maja 2018 r.