

Rekomendacja nr 49/2018

z dnia 16 maja 2018 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu lecniczego Mycobutin (rifabutinum) we wskazaniu: gruźlica płuc wielolekooporna, mykobakterioza płuc oraz mykobakterioza dróg rodnych

Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Mycobutin (rifabutinum) we wskazaniu gruźlica płuc wielolekooporna, mykobakterioza płuc oraz mykobakterioza dróg rodnych.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa, że dostępne wytyczne kliniczne oraz dowody naukowe, uzasadniają finansowanie ze środków publicznych ocenianą technologię medyczną.

W ramach analizy klinicznej odnaleziono jedno badanie randomizowane z grupą kontrolną w ramach wskazania gruźlica płuc wielolekooporna. Wnioskowany lek był stosowany w schemacie leczenia z innymi lekami, więc wnioskowanie na podstawie wyników jest utrudnione. W wyżej wymienionym badaniu nie odnotowano różnic istotnych statystycznie między grupą badaną i kontrolną w ramach: wyników leczenia, wyleczenia czy zakończenia leczenia. Analiza bezpieczeństwa wykazała różnicę istotną statystycznie w odniesieniu do częstotliwości działań niepożądanych, która w grupie badanej wyniosła 7,4%, natomiast w grupie kontrolnej 3,1%.

Nie odnaleziono natomiast badań dotyczących wskazań mykobakteriozy płuc oraz dróg rodnych.

Wytyczne kliniczne wskazują na możliwość stosowania ryfabutyliny w gruźlicy płuc wielolekoopornej oraz mykobakteriozie płuc. Odnaleziono również jedną pozytywną rekomendację refundacyjną, odnoszącą się do substancji rifambutin w tej samej dawce co wnioskowana, lecz w innym produkcie leczniczym.

Eksperti kliniczni, pozytywnie odnieśli się do stosowania wnioskowanej technologii lekowej we wskazaniach zawartych w zleceniu gruźlica wielolekooporna, mykobakterioza płuc i mykobakterioza dróg rodnych.

Koszty leku w latach 2016 – styczeń 2018 w ramach importu docelowego, produktu leczniczego Mycobutin, wyniosły 160 409,28 zł i zostały sprowadzone dla łącznie 18 pacjentów.

Z uwagi na brak danych o liczebności populacji docelowej nie było możliwe oszacowanie prognozowanych wydatków płatnika z tytułu wydawania zgody na refundację Mycobutin, ale na podstawie danych przekazanych przez Ministerstwo Zdrowia o liczbie wniosków na import docelowy leku można wnioskować, że jego finansowanie nie powinno stanowić istotnego obciążenia budżetu.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Mycobutin (rifabutinum) kapsułki á 150 mg, na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2017 r. poz. 1844 z późn. zm.).

Problem zdrowotny

Gruźlica wielolekooporna płuc (MDR-TB - ang. multi drug resistant tuberculosis)

Jest to choroba zakaźna, wywołana przez prątki kwasooporne *Mycobacterium tuberculosis complex*: *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum* i in.

Źródłem prątków gruźlicy są drogi oddechowe osoby zainfekowanej. Prątki znajdują się w drobnych kroplach płwociny, które mogą być inhalowane przez inną osobę, aż do pęcherzyków płucnych, zwłaszcza do dolnych części płatów górnych i górnych części płatów dolnych. Przy dużej liczbie prątków lub upośledzeniu odporności, prątki przez 2-3 tyg. namnażają się wewnątrzkomórkowo co w kolejnych etapach prowadzi do martwicy serowatej, będącą skupiskiem makrofagów. Skupiska te przyjmują postać komórek nabłonkowych i komórek olbrzymich Langhansa, otaczając rozpadłe komórki. U osób z upośledzoną odpowiedzią komórkową dochodzi do upłynnienia martwicy serowatej, bardzo znacznego mnożenia się prątków i ewentualnego tworzenia się jam.

Lekooporność to zmniejszenie wrażliwości prątków gruźlicy na lek w takim stopniu, że badany szczep należy uznać za różniący się od szczepu dzikiego, który nigdy nie miał kontaktu z lekami przeciwpłatkowymi. Odporność wielolekowa (MDR) uznawana jest gdy prątki są odporne, na co najmniej izoniazyd i ryfampicynę.

Gruźlica wielolekooporna trudniej poddaje się leczeniu niż wywołana przez prątki lekowrażliwe, zwłaszcza, że oporności na izoniazyd i ryfampicynę, często towarzyszy oporność na inne leki pierwszego rzutu. Nie wiadomo, jaki jest najbardziej właściwy czas trwania leczenia chorych na gruźlicę wielolekooporna, jednak zwykle zaleca się leczenie 24-miesięczne. Jeśli MDR-TB wykazuje oporność dodatkowo na fluorochinolony i co najmniej jeden lek parenteralny, to nazywana jest gruźlicą o rozszerzonej lekooporności, w której możliwości lecznicze są ograniczone i rokowanie jest o wiele poważniejsze.

Objawy ogólnoustrojowe mogą występować niezależnie od umiejscowienia zmian. Ponieważ gruźlica współistnieje często z innymi ciężkimi chorobami, obraz kliniczny bywa bardzo zróżnicowany.

Najczęstszym objawem gruźlicy płuc jest przewlekły kaszel, początkowo suchy, a potem wilgotny z wykrztuszaniem śluzowej lub ropnej wydzieliny. Niekiedy następuje krwioplucie. Dusznosc pojawia się w zaawansowanych postaciach gruźlicy (m. in. w serowatym zapaleniu płuc, prosówce gruźliczej), w których może dojść do niewydolności oddechowej.

Gruźlica jest jedną z głównych przyczyn chorobowości i śmiertelności z powodu chorób zakaźnych. Ocenia się, że ~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.

Zarejestrowano 5713 nowych zachorowań na wszystkie postaci gruźlicy i nadal obserwuje się znaczący odsetek ponownych zachorowań (11,3% ogółu przypadków). Gruźlica pozapłucna stanowiła 5,1% przypadków, najczęściej była to gruźlica opłucnej, węzłów chłonnych, układu moczowo-płciowego i układu kostno-stawowego.

W 2016 r., zapadalność na gruźlicę w Polsce była największa w grupie osób w wieku 45-64 lat (27,8/100 000); zapadalność była >2-krotnie większa u mężczyzn; gruźlica wśród dzieci <14 rż. występowała rzadko (103 przypadki, zapadalność 1,8/100 000). Z powodu gruźlicy w Polsce zmarło w 2015 r. 537 osób (współczynnik umieralności 1,4/100 000). W 2016 r. zarejestrowano 46 przypadków gruźlicy wielolekoopornej (MDR-TB), które stanowiły 1,1% przypadków ze znanym wynikiem badania lekowrażliwości.

Mykobakterioza płuc i dróg rodnych

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 oraz zbiornikach wodnych, które stanowią naturalny rezerwuuar dla tych drobnoustrojów. NTM często są tylko saprofitami, które kolonizują drogi oddechowe, przewód pokarmowy i układ moczowy człowieka. NTM z powodu małej zjadliwości są patogenne głównie dla osób z upośledzoną odpornością, zarówno ogólną jak i miejscową. Mykobakteriozy występują głównie u: osób zakażonych HIV, 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.

U osób zakażonych HIV prątki niegruźlicze wywołują zwykle zmiany pozapłucne i rozsiane.

Zakażenie może być bezobjawowe lub klinicznie jawne. Zmiany chorobowe wywołane przez NTM najczęściej występują w płucach, węzłach chłonnych i skórze, ale choroba może mieć charakter rozsiany i wielonarządowy (bardzo rzadko u osób niezakażonych HIV). Zakażenie NMT nie przenosi się prawdopodobnie z człowieka na człowieka ani ze zwierząt na człowieka. Najczęstszym objawem mykobakteriozy jest przewlekły kaszel z odkrztuszaniem i osłabienie, rzadziej gorączka i poty. Przy mykobakteriozie w postaci alergicznego zapalenia pęcherzyków płucnych występuje gorączka i duszność. Mykobakterioza manifestująca się obecnością pojedynczego guzka/guzków nie daje objawów. Przebieg mykobakteriozy jest zazwyczaj przewlekły i postępujący.

Rozpoznanie mykobakteriozy ustala się na podstawie kryteriów klinicznych oraz badania mikrobiologicznego płwociny, popłuczyn oskrzelowych lub wycinka tkankowego.

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.

Rezultaty kliniczne różnią się, w zależności od szczepu prątków, którymi zakażony jest chory. Ponadto, znaczenie kliniczne poszczególnych szczepów różni się geograficznie, zarówno wewnątrz krajów jak i międzynarodowo.

Alternatywna technologia medyczna

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi PTChP 2013 ryfabutyna wymieniana jest obok ryfampicyny, którą można by zaliczyć do alternatywnych technologii medycznych w leczeniu gruźlicy płuc wielolekoopornej.

W przypadku leczenia mykobakteriozy płuc, alternatywę mogą stanowić: fluorochinolon, amikacyna, linezolid i ryfampicyna.

W leczeniu oportunistycznych zakażeń MAI u osób zakażonych HIV (w tym mykobakterioza zlokalizowaną brzusznie) zamiast ryfabutyliny można zastosować ryfampicynę, choć ta pierwsza jest preferowana.

Według jednego z ekspertów, technologiami medycznymi, które w rzeczywistej praktyce najprawdopodobniej mogłyby zostać zastąpione przez technologię wnioskowaną we wskazaniach gruźlica płuc wielolekooporna i mykobakterioza płuc, będą: makrolid i etambutol bez ryfabutyliny, w immunosupresji fluorochinolon lub aminoglikozyd.

We wskazaniu mykobakterioza dróg rodnych eksperci nie wymieniają technologii medycznej, która w rzeczywistej praktyce najprawdopodobniej mogłaby zostać zastąpiona przez technologię wnioskowaną.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. z 2018 r., poz. 13) w Polsce aktualnie refundowanych jest 7 produktów leczniczych stosowanych we wskazaniach „gruźlica, w tym również gruźlica wielolekooporna i inne mykobakteriozy”, zawierających pyrazynamid, etambutol, ofloksacyne, ryfampicynę i izoniazyd.

Opis wnioskowanego świadczenia

Z uwagi na fakt, iż produkt leczniczy Mycobutin (ryfabutylna) nie jest zarejestrowany na terenie Polski, brak jest dostępnej informacji dotyczącej ww. leku. Poniżej przedstawiono informacje o wnioskowanej technologii medycznej na podstawie podsumowania brytyjskiej charakterystyki produktu leczniczego (SPCs).

Ryfabutylna działa poprzez hamowanie polimerazy RNA zależnej od DNA, w bakteriach Gram-dodatnich i niektórych Gram-ujemnych, prowadząc do zahamowania syntezy RNA i śmierci komórki.

Wskazania w jakich zarejestrowany jest lek są następujące:

- Profilaktyka infekcji *M. avium intracellulare complex* u pacjentów zakażonych HIV z liczbą komórek CD4 <75 komórek/ μ l;
- Leczenie mykobakteriozy (takich jak wywołane przez *M. avium intracellulare complex* i *M. xenopi*);
- Leczenie gruźlicy płuc.

Zgodnie z odnalezionymi informacjami wnioskowane wskazania są zarejestrowanymi wskazaniami leku Mycobutin.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Analizę efektywności klinicznej ryfabutyiny we wskazaniu gruźlica wielolekooporna przeprowadzono na podstawie jednego randomizowanego badania klinicznego:

- Yan 2018 – badanie RCT (ang. *randomised controlled trial*), wieloośrodkowe, otwarte; w grupie badanej pacjenci otrzymywali przez 5 miesięcy leki w schemacie: moksyflokscyna, pazyniazyd, ryfabutyina, etambutol, pyrazynamid; pacjenci w grupie kontrolnej otrzymywali leki w schemacie: izoniazyd, ryfampicyna, pyrazynamid, etambutol, streptomycyna przez 2 miesiące oraz izoniazyd, ryfampicyna, etambutol przez kolejnych 6 miesięcy; czas obserwacji: 5 lat u pacjentów z pozytywnym wynikiem leczenia; liczba pacjentów: 626 (61 pacjentów z MDR-TB) w grupie badanej oraz 291 (19 pacjentów z MDR-TB) w grupie kontrolnej;

Badanie włączone do analizy klinicznej oceniono za pomocą oceny ryzyka błędu systematycznego według Cochrane, z której wynika, że w badaniu było:

- Niskie ryzyko popełnienia błędu związanego z niekompletnymi danymi na temat efektów, selektywnym raportowaniem oraz metodą randomizacji;
- Wysokie ryzyko popełnienia błędu związanego z ukryciem kodu randomizacji, zaślepieniem badaczy i pacjentów oraz zaślepieniem oceny efektów;

Ryzyko popełnienia błędu systematycznego w badaniu Yan 2018 zostało ocenione na umiarkowane.

Nie odnaleziono badań dot. efektywności klinicznej ryfabutyiny we wskazaniach: mykobakterioza płuc i mykobakteriona dróg rodnych.

Skuteczność

W ramach analizy skuteczności, uwzględniono z badania jedynie wyniki z subpopulacji ze stwierdzoną opornością wielolekową (MDR).

Odnotowano wyniki nieistotne statystycznie dla punktów końcowych:

- Skutecznego leczenia;
- Wyleczenia;
- Zakończonego leczenia;
- Niepowodzenia leczenia;
- Utraty pacjenta z obserwacji;
- Konwersji kultur bakterii w płwocinie po 2 miesiącach.

Bezpieczeństwo

W badaniu Yan 2018 bezpieczeństwo zostało oceniane w całej badanej populacji.

W grupie badanej stosowanie leków doprowadziło do wystąpienia działań niepożądanych u 44 pacjentów, a w grupie kontrolnej u 9 pacjentów. Częstotliwość działań niepożądanych w grupie badanej wyniosła 7,4%, natomiast w grupie kontrolnej 3,1%, przy czym różnica była istotna statystycznie ($p=0,01$).

Najczęściej występujące działania niepożądane dotyczyły zaburzeń żołądkowo-jelitowych (mdłości, wymioty, dyskomfort brzuszny) i wystąpiły u 4,8% pacjentów w grupie badanej i 2,7% pacjentów w grupie kontrolnej.

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Zgodnie SPCs (Podsumowanie Charakterystyki Produktu (ang. Summary of Product Characteristics)) Mycobutin dopuszczonego do obrotu w Wielkiej Brytanii częstość działań niepożądanych oceniana

była wg następującej skali: bardzo często ($\geq 1/10$), często (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często (od $\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko (od $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) oraz częstotliwość nieznana.

Częściej występujące działania niepożądane produktu leczniczego Mycobutin:

- Zaburzenia układu krwiotwórczego i krwi:
 - bardzo często: leukopenia;
 - częste: niedokrwistość;
 - niezbyt często: pancytopenia, agranulocytoza, limfopenia, granulocytopenia, neutropenia, trombocytopenia, obniżony poziom białych krwinek, obniżony poziom neutrofilów, obniżony poziom płytek krwi;
- Zaburzenia immunologiczne:
 - częste: wysypka;
 - niezbyt częste: nadwrażliwość, skurcz oskrzeli, eozynofilia;
- Zaburzenia dotyczące oka:
 - niezbyt częste: zapalenie błony naczyniowej, złogi w rogówce;
- Zaburzenia przewodu pokarmowego:
 - częste: nudności;
 - niezbyt częste: wymioty;
- Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:
 - niezbyt częste: żółtaczką, wzrost aktywności enzymów wątrobowych we krwi;
- Zaburzenia skórne:
 - niezbyt częste: przebarwienia skóry;
- Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:
 - częste: bóle mięśni;
 - niezbyt częste: bóle stawów;
- Objawy ogólne oraz lokalne zmiany po podaniu:
 - częste: gorączka.

Nie odnaleziono informacji ostrzeżeń/komunikatów dotyczących bezpieczeństwa dla ocenianej technologii na stronach Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency, EMA) i Agencja Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration, FDA).

Ograniczenia analizy

Podstawowym ograniczeniem przedstawionej analizy jest fakt, że ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii ryfabutyką nie była możliwa dla wszystkich wskazań ze zlecenia Ministra Zdrowia – nie odnaleziono dowodów naukowych dot. stosowania ocenianej technologii we wskazaniach mykobakterioza płuc i mykobakteriona dróg rodnych.

Dodatkowo lek był podawany w zestawie terapeutycznym, wraz z innymi lekami, co ogranicza możliwość wnioskowania o jego skuteczności i bezpieczeństwie.

Natomiast ocena skuteczności i bezpieczeństwa ryfabutyiny w wielolekoopornej gruźlicy płuc została oparta o jedno badanie RCT, w którym populacja pacjentów z wnioskowaną jednostką chorobową, była mało liczna, co ogranicza możliwość uogólniania wyników na całą populację chorych z gruźlicą płuc wielolekooporną, kwalifikujących się do ocenianej terapii w polskiej praktyce klinicznej. Jednocześnie nie jest jasne, czy schemat leczenia pacjentów przed podaniem ryfabutyiny odpowiada terapii stosowanej w warunkach polskich.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 134 514 zł (3 x 44 838 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia, oszacowano koszt brutto produktu leczniczego Mycobutin na 589,74 zł.

Uwzględniając możliwości dawkowania wskazane w SPCs, można wnioskować, że miesięczny koszt brutto, leczenia jednego pacjenta będzie wynosił od 589,74 zł do 2358,96 zł.

Ograniczenia analizy

Oszacowania dotyczące produktu leczniczego Mycobutin pochodzą z danych uzyskanych przez Ministerstwo Zdrowia, które nie uwzględniają ceny detalicznej leku, zatem rzeczywiste wydatki będą większe.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2017 poz. 1844 z późn. zm.);

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Nie dotyczy.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Z otrzymanych danych wynika, że w latach 2016 – styczeń 2018 wydano łącznie 38 zgód na sprowadzenie produktu leczniczego Mycobutin w ramach importu docelowego, sprowadzając łącznie 272 opakowania dla 18 pacjentów w tym:

- Gruźlica wielolekooporna dla 3 pacjentów (21 opakowań);
- Mykobakterioza płucna dla 14 pacjentów (209 opakowań);
- Mykobakterioza dróg rodnych dla 1 pacjentów (42 opakowań).

Łączny koszt sprowadzonych opakowań to 160 409,28 zł.

Z uwagi na brak danych o wielkości populacji docelowej w przypadku mykobakteriozy dróg rodnych, niemożliwe jest oszacowanie wpływu sfinansowania przedmiotowej technologii w ramach importu docelowego na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców w tych wskazaniach.

Ograniczenia analizy

Przeprowadzenie obliczeń było możliwe tylko dla wskazań gruźlicy wielolekoopornej płuc oraz mykobakteriozy płuc. Obliczenia oparto na szacunkach jednego eksperta klinicznego, wobec czego rzeczywista liczebność populacji docelowej może odbiegać od tej przyjętej na potrzeby obliczeń. Tym samym szacunki mają charakter poglądowy i należy je traktować z ostrożnością.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 9 rekomendacji klinicznych.

Wytyczne leczenia gruźlicy płuc wielolekoopornej:

- Polskie Towarzystwo Chorób Płuc (PTChP) 2013, podają schemat leczenia w oparciu o wytyczne World Health Organization (WHO). Według wytycznych PTChP chorzy powinni przyjmować 5 leków: PZA, parenteralny lek przeciwprątkowy, fluorochinolon, ETA lub protionamid oraz cykloserynę. Wytyczne podają informację, że ryfabutyna w przypadku leczenia gruźlicy, jest lekiem pierwszego rzutu i jest stosowana tylko w szczególnych sytuacjach np. U chorych na AIDS lub po przeszczepieniu narządów. W przypadku schematów leczenia gruźlicy odpornej na leki, RFB zastępuje ryfampicynę, w przypadku wystąpienia oporności na ryfampicynę, a zachowania wrażliwości na RFB;
- Wytyczne Canadian Tuberculosis Standards (CTS) 2014 zalecają (warunkowo) w przypadku oporności na ryfampicynę zbadanie wrażliwości *in vitro* na RFB. Jeśli nie stwierdza się oporności krzyżowej, należy dodać RFB do leczenia. RFB jest tak samo skuteczny jak ryfampicyna w leczeniu gruźlicy lekowrażliwej, ale dane na temat jej stosowania w przypadku MDR-TB są ograniczone;
- Wytyczne WHO 2016 nie wymieniają ryfabutyny w leczeniu MDR-TB.

Wytyczne dotyczące leczenia mykobakteriozy płuc:

- Polskie Towarzystwo Naukowe AIDS (PTN AIDS) 2017 – w przypadku zakażeń oportunistycznych *Mycobacterium avium complex* (MAC) u osób zakażonych HIV, podstawowy zestaw leków składa się z makrolidu w połączeniu z etambutolem (EMB), ze względu na stan pacjenta można dołączać kolejne leki – RFB i/lub fluorochinolonu i/lub amikacyny i/lub linezolid;
- British Thoracic Society (BTS) 2017 - wytyczne nie wymieniają RFB w zaleceniach leczenia mykobakteriozy płuc;
- American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America (ATS/IDSA) 2007 – w zakażeniach MAC o postaci włóknisto-jamistej lub ciężkiej postaci guzkowej lub rozstrzeniowej należy podawać łącznie makrolid, EMB, ryfampicynę lub RFB (w oparciu o umiarkowane dowody);
- Canadian Tuberculosis Standards (CTS) 2014 – w chorobie płuc wywołanej przez MAC w codziennym stosowaniu: klarytromycyna/azytromycyna, EMB, ryfampicyna/ryfabutyna ± aminoglikozyd;
- US Cystic Fibrosis Foundation/European Cystic Fibrosis Society (USCFF/ECFS) 2015 – wytyczne nie wymieniają RFB w zaleceniach leczenia mykobakteriozy płuc, podają informację, że RFB może być użyteczna w leczeniu zakażeniach MAC opornymi na klarytromycynę.
- Wytyczne DAIG/OAG 2013, omawiające leczenie oportunistycznych zakażeń MAI u osób zakażonych HIV, rekomendują kombinację makrolidu i EMB ± RFB (RFB jest preferowana bardziej niż ryfampicyna). Według wytycznych pacjenci z mykobakteriozą zlokalizowaną brzuscznie, wymagają dłuższego i bardziej agresywnego leczenia.

Rekomendacje refundacyjne

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania w dniach 24-25.04.2018 r. odnaleziono 1 rekomendację refundacyjną na stronie HAS z roku 2015, odnoszącą się do innego produktu leczniczego zawierającego substancję czynną „rifabutinum” – Ansatipine. Komisja wydała pozytywną rekomendację odnośnie wpisania leku Ansatipine na listę leków refundowanych we wskazaniach: profilaktyczne leczenie zakażeń MAC u osób zakażonych wirusem HIV, leczenie zakażeń MAC u osób zakażonych wirusem HIV oraz leczenie gruźlicy wielolekoopornej, w szczególności z opornością na ryfampicynę. Proponowany poziom refundacji: 65%.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 02.02.2018 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.620.2018.AK) odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktów: Mycobutin (rifabutinum), kapsułki á 150 mg we wskazaniu: gruźlica płuc wielolekooporna, mykobakterioza płuc oraz mykobakterioza dróg rodnych na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2017 r. poz. 1844 z późn. zm.), po otrzymaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 50/2018 z dnia 14 maja 2018 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Mycobutin (rifabutinum) we wskazaniach: gruźlica wielolekooporna, mykobakterioza płuc, mykobakterioza dróg rodnych.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 50/2018 z dnia 14 maja 2018 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Mycobutin (rifabutinum) we wskazaniach: gruźlica wielolekooporna, mykobakterioza płuc, mykobakterioza dróg rodnych.
2. Raport nr OT.4311.13.2018 Mycobutin (rifabutinum) we wskazaniach: gruźlica wielolekooporna, mykobakterioza płuc, mykobakterioza dróg rodnych.