

Rekomendacja nr 46/2018

z dnia 16 maja 2018 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Lamprene (clofaziminum) we wskazaniu: gruźlica płuc wielolekooporna, mykobakterioza płuc oraz mykobakterioza dróg rodnych

Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Lamprene (clofaziminum) we wskazaniu gruźlica płuc wielolekooporna.

Prezes Agencji nie rekomenduje wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Lamprene (clofaziminum) we wskazaniu: 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 we wskazaniu gruźlica płuc wielolekooporna.

W ramach analizy klinicznej odnaleziono jedno badanie randomizowane z grupą kontrolną w ramach wskazania gruźlica płuc wielolekooporna. Wyniki badania wskazują na korzystny wpływ dołączenia do schematu leczenia klofazyminy względem grupy kontrolnej w ramach konwersji kultur w płwocinie, zaniku jam płucnych oraz ogólnych wyników leczenia. Analiza bezpieczeństwa wykazała natomiast częstsze występowanie przebarwień skóry i rybiej łuski w grupie, w której w schemacie leczenia znajdowała się klofazymina. Przy interpretacji powyższych wyników należy mieć na uwadze, że pochodzą one z jednej, małolicznej próby, co ogranicza możliwość uogólniania wniosków na tej podstawie.

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

Wytyczne kliniczne wskazują na możliwość stosowania klofazyminy w gruźlicy płuc wielolekoopornej oraz mykobakteriozie płuc, natomiast nie wskazują na możliwość stosowania klofazyminy we wskazaniu mykobakterioza dróg rodnych.

Eksperti kliniczni, pozytywnie odnieśli się do stosowania wnioskowanej technologii lekowej we wskazaniu gruźlica wielolekooporna, natomiast negatywnie do stosowania

w mykobakteriozie płuc i mykobakteriozie dróg rodnych, ze względu na brak dowodów na wyższą skuteczność i lepszy profil bezpieczeństwa w porównaniu do innych leków.

Koszty stosowania leku w latach 2016 – marzec 2018 w ramach importu docelowego, produktu leczniczego Lamprene, wyniosły ponad 34 000 zł i zostały sprowadzone dla łącznie 9 pacjentów.

Roczne wydatki płatnika z tytułu wydawania zgody na refundację leku Lamprene we wskazaniu gruźlica wielolekooporna płuc, przy założeniu liczebności populacji opartej na opinii eksperta, mogą wynieść od 63 200 zł do 79 000 zł.

Z uwagi na brak danych o liczebności populacji docelowej we wskazaniach mykobakterioza płuc oraz mykobakterioza dróg rodnych, nie było możliwe oszacowanie prognozowanych wydatków płatnika z tytułu wydawania zgody na refundację Lamprene, 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.

Powyższe wnioskowanie jest zbieżne z Rekomendacją Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznej nr 74/2013 dotyczącej tej samej technologii lekowej we wskazaniu mykobakterioza płuc.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Lamprene (clofaziminum) kapsułki twarde á 100 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 dusznosc. 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

W wytycznych klinicznych, klofazymina wymieniana jest obok innych leków możliwych do zastosowania w leczeniu gruźlicy płuc wielolekoopornej: etionamidu, protionamidu, teryzydnu, linezolidu, cykloseryny i kwasu paraaminosalicylowego.

W wytycznych dotyczących leczenia mykobakteriozy płuc klofazymina wymieniana jest wśród nw. substancji czynnych, które możnaby uznać za alternatywne technologie medyczne: linezolid, minocyklina, moksyflokscyna, ko-trimoksazol.

W wytycznych dotyczących leczenia oportunistycznych zakażeń *Mycobacterium avium intracellulare complex* (MAI) u osób zakażonych HIV (leczenie mykobakterioz, bez uściślenia miejsca zakażenia) brak jest zaleceń do stosowania klofazyminy.

Jeden z ekspertów jako alternatywne technologie medyczne dla klofazyminy we wskazaniach: gruźlica płuc wielolekooporna i mykobakterioza płuc, wskazał następujące leki: etionamid, protionamid, cykloseryna, teryzidon oraz linezolid.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 lutego 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 wnioskowanych wskazaniach, zawierających pyrazynamid, etambutol, ofloksacynę, ryfampicynę i izoniazyd.

Opis wnioskowanego świadczenia

Z uwagi na fakt, iż produkt leczniczy Lamprene (clofaziminum) nie jest zarejestrowany na terenie Polski, informacje o wnioskowanej technologii medycznej przedstawiono, na podstawie podsumowania francuskiej charakterystyki produktu leczniczego (SPCs).

Mechanizm działania leżący u podstaw działania przeciwdrobnoustrojowego klofazyminy polega na ukierunkowanym działaniu na poziomie błony, w tym na bakteryjny łańcuch oddechowy i transportery jonów. Poprzez utlenianie zredukowanej formy klofazyminy, wewnątrzkomórkowy cykl reakcji utleniania i redukcji wytwarza reaktywne formy tlenu (ROS), podtlenek i nadtlenek wodoru (H₂O₂) o działaniu przeciwdrobnoustrojowym.

Ponadto, interakcja klofazyminy z fosfolipidami błonowymi powoduje wytwarzanie przeciwbakteryjnych lizofosfolipidów, które promują dysfunkcję błony, powodując zaburzenia wychwytu jonów potasu (K⁺).

Te dwa mechanizmy zakłócają metabolizm energii komórkowej przez zakłócanie syntezy ATP.

Nie ma mechanizmu oporności krzyżowej z dapsonem i ryfampicyną; jest to prawdopodobnie spowodowane innym mechanizmem działania. Oporność *M. leprae* na klofazyminę była opisywana tylko w pojedynczych przypadkach. Działanie przeciwbakteryjne klofazyminy jest powolne i można je wykazać dopiero po 50 dniach leczenia.

Ponadto klofazymina działa przeciwzapalnie, co może przyczyniać się do skuteczności Lamprene w kontrolowaniu rumienia guzowatego na tle trądu (ENL, ang. erythema nodosum leprosum). Działanie przeciwzapalne klofazyminy opiera się głównie na hamowaniu aktywacji i proliferacji limfocytów T. Klofazymina może oddziaływać pośrednio na proliferację limfocytów T, stymulując wydzielanie reaktywnych form tlenu (ROS) i prostagladyn E, w szczególności PGE₂, przez neutrofile i monocyty.

Zgodnie z odnalezionymi informacjami wnioskowane wskazania nie są zarejestrowanymi wskazaniami klofazyminy.

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 klofazyminy we wskazaniu gruźlica wielolekooporna przeprowadzono na podstawie jednego randomizowanego badania klinicznego:

- Tang 2015 – badanie RCT (randomised controlled trial) wielośrodkowe, otwarte; interwencja: schemat złożony z min. 5 antybiotyków dobieranych indywidualnie oraz klofazyminy; grupa kontrolna: schemat złożony z min. 5 antybiotyków bez klofazyminy; czas trwania leczenia: 21 miesięcy; pacjenci w wieku 18-64 lata, z pozytywnym wynikiem w plwocinie na obecność szczepów MDR-TB, u których jakakolwiek terapia w ciągu ostatnich 6 miesięcy skończyła się niepowodzeniem; grupa interwencji: 53 osób; grupa kontrolna 52 osoby;

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 niekompletnych danych na temat efektów selektywnego raportowania;
- Wysokie ryzyko popełnienia błędu zaślepienia badaczy i pacjentów oraz zaślepienia oceny efektów;
- Niejasne ryzyko popełnienia błędu metody randomizacji oraz ukrycia kodu randomizacji.

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

Skuteczność

W badaniu Tang 2015 odnotowano:

- Wcześniejszą konwersję kultur w plwocinie w grupie przyjmującej klofazyminę w porównaniu do grupy kontrolnej;
- Korzystne zmiany w obrębie płuc wykazane w tomografii komputerowej klatki piersiowej u 46% pacjentów przyjmujących klofazyminę i 45% pacjentów w grupie kontrolnej. Zanik jam płucnych nastąpił wcześniej u pacjentów przyjmujących klofazyminę;
- Powodzenie leczenia stwierdzono u 73,6% pacjentów w grupie klofazyminy w porównaniu do 53,8% pacjentów w grupie kontrolnej.

Bezpieczeństwo

W badaniu Tang 2015 stwierdzono 4 zgony zarówno w grupie interwencji, jak i w grupie kontrolnej. Efekty uboczne na skórze wystąpiły tylko w grupie klofazyminy. Częstość przebarwień skóry i rybiej łuski wyniosła odpowiednio 94,3% i 47,2%.

Inne działania niepożądane, w tym uszkodzenie wątroby i niepożądane zdarzenia żołądkowo-jelitowe, były odnotowywane na podobnym poziomie w obu grupach.

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Zgodnie z SPCs (Podsumowanie Charakterystyki Produktu (ang. Summary of Product Characteristics)) produktu leczniczego Lamprene bardzo często ($\geq 1/10$) obserwowano przebarwienie spojówek i płynu łzowego, rogówki, nudności, wymioty, ból brzucha, biegunka, przebarwienie kału, przebarwienie potu, skóry, zmiana koloru włosów, rybia łuska, suchość skóry, przebarwienie moczu; często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) pojawiały się zaburzenia widzenia takie jak pogorszenie pola widzenia, adaptacji do widzenia w dzień i nocy, suchość i zaczerwienienie oczu, wysypka, świąd, spadek masy ciała, przebarwienie mleka; niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) występowały bóle głowy, pigmentacja plamki, anoreksja, enteropatia w wyniku nagromadzenia kryształów w błonie śluzowej jelit, reakcja nadwrażliwości na światło, trądzikopodobne zapalenie, podwyższenie poziomu cukru we krwi; rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) obserwowano senność, astenię; bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) pojawiała się agranulocytoza, zawał śledziony, depresja z powodu przebarwienia skóry, obrzęk limfatyczny, częstoskurcz komorowy typu torsades de pointes.

Ponadto, 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 klofazyminą nie była możliwa dla wszystkich wskazań ze zlecenia Ministra Zdrowia – nie odnaleziono dowodów naukowych dot. stosowania ocenianej technologii we wskazaniach mykobakterioza płuc i mykobakterioza dróg rodnych.

Natomiast ocena skuteczności i bezpieczeństwa klofazyminy w wielolekoopornej gruźlicy płuc została oparta o jedno badanie RCT, w którym populacja pacjentów 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 klofazyminy 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 (wrażonej 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 produktu leczniczego Lamprene na 792,77 zł.

Przy założeniu, że pacjenci będą przyjmować lek w sposób zbliżony do tego założonego w badaniu, można oszacować, że roczny koszt terapii jednego pacjenta będzie wynosił około 3 160 zł.

Ze względu na brak rejestracji leku oraz braku badań we wskazaniach mykobakterioza płucna i mykobakterioza dróg rodnych, nie ma możliwości oszacowania dawkowania możliwego do zastosowania w tych chorobach, zatem niemożliwe jest oszacowanie kosztów terapii.

Ograniczenia analizy

Oszacowania dotyczące produktu leczniczego Lamprene 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 – marzec 2018 wydano łącznie 20 zgód na sprowadzenie produktu leczniczego Lamprene w ramach importu docelowego, sprowadzając łącznie 43 opakowań dla 9 pacjentów w tym:

- Gruźlica wielolekooporna dla 4 pacjentów;
- Mykobakterioza płucna dla 4 pacjentów;
- Mykobakterioza dróg rodnych dla 1 pacjenta.

Łączny koszt sprowadzonych opakowań to ponad 34 000 zł.

W przypadku wielolekoopornej gruźlicy płuc, ekspert kliniczny wskazał, że klofazymina mogłaby być stosowana u ok. 20-25 osób rocznie. Przy założeniu leczebności populacji na tym poziomie, roczne koszty dla płatnika publicznego mogłyby wynosić od 63 200 zł do 79 000 zł.

Z uwagi na brak danych o wielkości populacji docelowej w przypadku mykobakteriozy płuc i 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 jednego ze wskazań ze zlecenia MZ – tj. gruźlicy wielolekoopornej 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 8 rekomendacji klinicznych.

Wytyczne dotyczące leczenia gruźlicy płuc wielolekoopornej:

- Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc (PTChP) 2013 - podają schemat leczenia w oparciu o wytyczne WHO. Wg wytycznych choroby powinni przyjmować 5 leków: pyrazynamid (PZA), parenteralny lek przeciwpłukowy, fluorochinolon, etionamid (ETA) lub protionamid oraz cykloserynę. Klofazymina wymieniana jest jako lek dodatkowy do wyżej wymienionych;

- World Health Organization (WHO) 2016 - klofazymina znajduje się wśród leków drugiego rzutu w grupie leków C, z której w schemacie leczenia wybiera się, co najmniej dwa leki, spośród: ETA/protionamid, cykloseryna/teryzyd, linezolid, klofazymina;
- Canadian Tuberculosis Standards (CTS) 2014 - zalecają leczenie MDR-TB lekami drugiego rzutu, wśród nich wymieniają klofazyminę.

Wytyczne dotyczące leczenia mykobakteriozy płuc:

- British Thoracic Society (BTS) 2017 – klofazymina wymieniona jako jeden z antybiotyków stosowanych w fazie kontynuacji leczenia w leczeniu dorosłych z chorobą płuc wywołaną przez *Mycobacterium abscessus*;
- American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America (ATS/IDSA) 2007 – klofazymina nie powinna być stosowana w rozsianej chorobie płuc *Mycobacterium avium complex* (MAC);
- CTS 2014 – klofazymina wskazana jako użyteczna opcja w leczeniu choroby płuc MAC, a także wymieniona jako jeden z antybiotyków w leczeniu choroby płuc wywołanej przez *M. abscessus complex*;
- US Cystic Fibrosis Foundation/European Cystic Fibrosis Society (USCFF/ECFS) 2015 – klofazymina rekomendowana jako jeden z antybiotyków w leczeniu choroby płuc wywołanej przez *M. abscessus complex* oraz choroby płuc MAC

Wytyczne Deutsche AIDS Gesellschaft/Österreichische AIDS Gesellschaft (DAIG/OAG 2013), omawiające leczenie oportunistycznych zakażeń *Mycobacterium avium intracellulare complex* u osób zakażonych HIV nie wymieniają klofazyminy.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych. Odnaleziono jedynie informację, z której wynika, że w Nowej Zelandii lek Lamprene, kapsułki 50 mg jest całkowicie refundowany.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 20.03.2018 r. Ministra Zdrowia (znaki pisma: PLD.46434.1508.2018.AK) odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu: Lamprene (clofaziminum), kapsułki á 100 mg we wskazaniach: 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 47/2018 z dnia 7 maja 2018 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Lamprene (clofaziminum) we wskazaniach: gruźlica płuc wielolekooporna, mykobakterioza płuc, mykobakterioza dróg rodnych

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 47/2018 z dnia 7 maja 2018 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Lamprene (clofaziminum) we wskazaniach: gruźlica płuc wielolekooporna, mykobakterioza płuc, mykobakterioza dróg rodnych.
2. Raport nr: OT.4311.19.2018 Lamprene (clofaziminum) we wskazaniach: gruźlica płuc wielolekooporna, mykobakterioza płuc, mykobakterioza dróg rodnych.