



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### 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

*Rada Przejrzystości uważa za zasadne wydawanie zgód na refundację leku Lamprene (clofaziminum) we wskazaniu gruźlica płuc wielolekooporna, natomiast uważa za niezasadne sprowadzanie leku do leczenia mykobakteriozy płuc oraz mykobakteriozy dróg rodnych.*

#### Uzasadnienie

##### Problem decyzyjny

*Gruźlica jest chorobą zakaźną, wywołaną przez prątki kwasooporne należące do *Mycobacterium tuberculosis complex* – *M. tuberculosis*, *M. bovis* i in. Do zakażenia dochodzi głównie drogą kropelkową. W leczeniu stosuje się terapię wielolekową, z 4 grup o różnym mechanizmach działania, co zwiększa szanse wyleczenia. M.in zaleca się stosowanie w zestawie 2 leków z grupy C, do której należy Lamprene (klofazymina), obok etionamidu (ETA), protionamidu, cykloseryny, teryzydony i linezolidu.*

*Odporność prątków na stosowane leki pogarsza rokowanie i wymaga zmiany leków. Według opinii Konsultanta Wojewódzkiego w chorobach płuc oporność dotyczy ok 40 osób rocznie, przy czym klofazymina mogłaby być stosowana u 20- 25 osób rocznie.*

*Mykobakteriozy to choroby wywołane przez prątki określane jako atypowe lub niegruźlicze. które dotyczą zwykle chorych z upośledzoną odpornością (m.in. z powodu HIV, leczenia inhibitorami TNF, chorych z przewlekłą obturacyjną chorobę płuc oraz alkoholików). Według raportu Państwowego Zakładu Higieny, liczba zachorowań na mykobakteriozy i inne bliżej nieokreślone zakażenia prątkowe w Polsce w 2015 roku wyniosła 200 (zapadalność 0,52/100 000).*

*Preparat Lamprene (clofaziminum) był wcześniej przedmiotem oceny w Agencji, w opracowaniu „Lamprene (clofaziminum) kapsułki á 100 mg, we wskazaniu mykobakterioza płuc” (AOTM-OT-431-17/2013) badano zasadność wydawania zgody na refundację ww. produktu leczniczego w ramach importu docelowego.*



Finansowanie leku zostało uznane za niezasadne (Stanowisko Rady Przejrzystości nr 98/2013 z dnia 24 czerwca 2013 r.), jak również lek uzyskał negatywną Rekomendację Prezesa AOTM (nr 74/2013 z dnia 24 czerwca 2013 r.).

Odnaleziono 8 rekomendacji klinicznych, w tym 3 dotyczące drugiego rzutu leczenia gruźlicy odpornej na leki: Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc (PTChP 2013), WHO (WHO 2016) i Canadian Tuberculosis Standards (CTS 2014A). Cztery dotyczą leczenia mykobakteriozy płuc: British Thoracic Society (BTS 2017), American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America (ATS/IDSA 2007), Canadian Tuberculosis Standards (CTS 2014B), w tym wytyczne dotyczące leczenia mykobakteriozy u osób z mukowiscydozą - US Cystic Fibrosis Foundation/European Cystic Fibrosis Society (USCFF/ECFS 2015). Jedne z odnalezionych wytycznych dotyczą leczenia mykobakteriozy u osób zakażonych HIV – Deutsche AIDS Gesellschaft/Österreichische AIDS Gesellschaft (DAIG/OAG 2013).

Wg wytycznych PTChP 2013 chorzy na oporną gruźlicę powinni przyjmować 5 leków: pyrazynamid, parenteralny lek przeciwpłatkowy, fluorochinolon, etambutol lub protionamid oraz cykloserynę. Klofazymina wymieniana jest jako lek dodatkowy.

W wytycznych dotyczących leczenia mykobakteriozy płuc klofazymina wymieniana jest wśród nw. substancji czynnych, które można by uznać za alternatywne technologie medyczne: linezolid, minocyklina, moksyflokscyna, ko-trimoksazol. Wytyczne z 2014 i 2015 r wymieniają klofazyminę jako jeden z antybiotyków stosowanych w zakażeniu płuc *Mycobacterium abscessus*. Z uwagi na brak dowodów na przewagę w skuteczności i bezpieczeństwie w porównaniu do innych leków nie powinna być refundowana we wskazaniu leczenie mykobakterioz.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania w dniu 25.04.2018 r. nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych. Odnaleziono jedynie informację, z której wynika, że w Nowej Zelandii lek Lamprene, kapsułki 50 mg jest całkowicie refundowany.

#### Dowody naukowe

Analitycy Agencji odnaleźli 1 badanie spełniające kryteria włączenia do raportu dla wskazania gruźlica płuc wielolekooporna – badanie RCT Tang 2015 (ryzyko błędu systematycznego w badaniu oceniono na umiarkowane).

W badaniu Tang 2015, konwersja kultur następowała wcześniej w przypadku pacjentów przyjmujących klofazyminę w porównaniu do grupy kontrolnej ( $P=0,042$ ). Tomografia komputerowa klatki piersiowej wykazała korzystne zmiany w obrębie płuc u 46 pacjentów przyjmujących klofazyminę i u 45 pacjentów w grupie kontrolnej. Zanik jam płucnych nastąpił wcześniej

w pacjentów przyjmujących klofazyminę ( $P=0,047$ ). Powodzenie leczenia stwierdzono u 73,6% pacjentów w grupie klofazyminy w porównaniu do 53,8% pacjentów w grupie kontrolnej ( $P=0,035$ ).

W badaniu Tang 2015 działania niepożądane dotyczyły głównie zmian na skórze i wystąpiły tylko w grupie klofazyminy (przebarwienia skóry i rybia łuska wystąpiły odpowiednio w 94,3% i 47,2%). Inne działania niepożądane, w tym uszkodzenie wątroby i zdarzenia żołądkowo-jelitowe, były podobne w obu grupach.

Nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia do analizy klinicznej w przypadku dwóch pozostałych ocenianych wskazań tj. mykobakteriozy płuc i mykobakteriozy dróg rodnych.

#### Problem ekonomiczny

Wg MZ, sprowadzono do Polski Lamprene (clofazimum) w imporcie docelowym we wnioskowanych wskazaniach w okresie: marzec 2016 – 2018 odpowiednio dla 9 chorych w gruźlicy lekoopornej, 6 w mykobakteriozie płuc i 5 w mykobakterioziedróg rodnych. Łącznie sprowadzono 43 opakowania leku odpowiednio 20,19 i 5 w ww. wskazaniach. Łączna kwota wydana na Lamprene wynosiła 34 089 zł (ok 793 zł za opakowanie). Kwota refundacji poniesiona przez płatnika publicznego była prawdopodobnie wyższa niż to wynika z udostępnionych danych, ponieważ podane kwoty nie zawierają marży detalicznej i hurtowej produktu. Nawet przy uwzględnieniu sugerowanej przez konsultanta liczby 25 leczonych rocznie koszt leczenia nie przekroczy 100 000 zł.

#### Główne argumenty decyzji

Pozytywna opinia Rady odnośnie do stosowania Lamprene (klofazimina) w gruźlicy lekoopornej oparta jest na badaniu klinicznym Tang 2015, zaleceniach 3 towarzystw naukowych oraz opinii eksperta. Lek nie jest drogi i wydatki płatnika nie przekroczą 100 000 rocznie. Negatywne opinie dla pozostałych wskazań (mykobakterioza płuc i mykobakterioza dróg rodnych) wynikają z braku badań klinicznych i opinii konsultantów w dziedzinie chorób płuc i położnictwa i ginekologii.

#### **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 zbadania zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego, raport nr OT.4311.19.2018,

„Lamprene (clofaziminum) we wskazaniach: Gruźlica płuc wielolekooporna, Mykobakterioza płuc, Mykobakterioza dróg rodnych”, 27 kwietnia 2018 r.