



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 89/2021 z dnia 12 lipca 2021 roku
w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku
Cycloserine Capsules (cycloserinum) w różnych wskazaniach

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Cycloserine Capsules (cycloserinum), kapsułki 250 mg, we wskazaniu: gruźlica płuc wielolekooporna.

Jednocześnie Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Cycloserine Capsules (cycloserinum), kapsułki 250 mg, we wskazaniu: mykobakterioza płuc.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Zgodnie z danymi w 2019 roku, zarejestrowano 5 321 (5 487) zachorowań na gruźlicę, co oznacza 166 przypadków gruźlicy mniej niż w roku poprzednim i 2 188 przypadków mniej w porównaniu z rokiem 2010. Zapadalność na gruźlicę wszystkich postaci w 2019 roku wynosiła 13,9 (14,3) i była mniejsza o 2,8% w porównaniu z rokiem 2018 oraz o 29,4% w porównaniu z rokiem 2010, w którym wynosiła 19,7.

W 2019 roku wśród chorych w Polsce wykryto 41 przypadków wielolekoopornej gruźlicy (MDR-TB), którzy stanowili 1,1% chorych na gruźlicę z dostępnymi wynikami lekowrażliwości prątków (lekowrażliwość znana u 91% chorych na gruźlicę potwierdzoną bakteriologicznie). Tylko w 6 krajach UE/EOG odsetki MDR-TB były w 2019 roku mniejsze niż w Polsce.

Dowody naukowe

Wszystkie odnalezione dokumenty rekomendują stosowanie cykloseryny w MDR-TB.

Dokument ERS/ECDC 2018, zgodnie z wytycznymi AHO z 2016, zaleca stosowanie cykloseryny z możliwym zamiennym stosowaniem analogu – teryzydenu – jako leków z grupy C, w drugiej linii leczenia, na równi z linezolidem, klofazyminą oraz etionamidem/protionamidem. Podobne są rekomendacje ATS/CDC/ERS/IDSA z 2020 (zalecenia warunkowe, bardzo niska pewność dowodów) . Polecane jest stosowanie klofazyminy, linezolidu, cykloseryny, etambutolu, pirazynamidu, amikacyny lub streptomycyny i karbapenemów.



Natomiast rekomendowane (silne zalecenie, niska pewność dowodów) są lewofloksacyna lub moksyfloksacyna i bedakilina. Również w wytycznych WHO, zaktualizowanych w 2020 r., eksperci wyszczególnili, iż u pacjentów z MDR/RR-TB, stosujących dłuższe schematy leczenia, należy uwzględnić wszystkie trzy leki z grupy A (lewofloksacyna lub moksyfloksacyna, bedakilina i linezolid) i co najmniej jeden lek z grupy B (klofazymina i cykloseryna lub teryzyd).

Dostępne jest też pierwotne badanie Court 2021 – pierwsze na świecie, duże, prospektywne badanie podłużne opisujące związek ekspozycji na cykloserynę z toksycznością neuropsychiatryczną u pacjentów leczonych z powodu MDR-TB oraz trzy przeglądy systematyczne z metaanalizą. W badaniu Bostons 2017 (dane pochodzące od łącznie 7 506 pacjentów z MDR-TB, wśród których u 2 462 zastosowano leczenie standardowe, u 5 044 program leczenia zindywidualizowanego) uzyskano 93% (95%CI 89; 96) skuteczności dla parametru sukces/sukces+porażka+nawrót oraz 78% (95%CI 71; 86) skuteczności dla parametru sukces/sukces+porażka+nawrót+śmierć u pacjentów w kohortach, w których $\geq 91\%$ przyjmowało cykloserynę. W badaniu Nafees 2018, u pacjentów ze szczepami wrażliwymi uzyskano OR dopasowany dla sukcesu terapeutycznego 1,5 (1,4; 1,7, istotny statystycznie).

Wytyczne ATS/ERS/ESCMID/IDSA 2020, dotyczące mykobakteriozy płuc, wyróżniają klofazyminę wraz z moksyfloksacyną, linezolidem i w przypadku niektórych ekspertów bedakilinę lub tedyzolid, jako leki alternatywne dla pacjentów, którzy nie tolerują lub którzy są oporni na leki w pierwszej linii leczenia (azytromycyna, klarytromycyna, ryfabutylna, etambutol, izoniazyd, amikacyna). W wytycznych nie odniesiono się do stosowania analizowanej technologii tj. cykloseryny w leczeniu mykobakteriozy płuc.

Nie odnaleziono żadnego dowodu naukowego, w którym wykazano skuteczność i lub bezpieczeństwo stosowania cykloseryny w mykobakteriozach płuc. W odnalezionych wytycznych klinicznych nie odniesiono się do stosowania analizowanej technologii tj. cykloseryny w leczeniu mykobakteriozy płuc.

Problem ekonomiczny

Na podstawie danych zawartych w Systemie Obsługi Importu Docelowego (SOID), wydano 22 zgody na import cykloseryny u 13 pacjentów z rozpoznaniem wielolekoopornej gruźlicy płuc, na łączną kwotę 40,2 tys PLN (100 opakowań) oraz 1 zgodę na 1 opakowanie leku w rozpoznaniu mykobakterioza płuc.

Zdaniem ekspertów finansowanie cykloseryny ze środków publicznych jest uzasadnione, ponieważ w przypadku wielolekoopornej gruźlicy jest to zgodnie z zaleceniami WHO i PTChP. Jednocześnie jeden z ekspertów opowiedział się przeciw finansowaniu ze środków publicznych leczenia cykloseryną mykobakterioz.

Główne argumenty decyzji

Zdaniem ekspertów, finansowanie cykloseryny ze środków publicznych jest uzasadnione, ponieważ w przypadku wielolekoopornej gruźlicy jest to zgodnie z zaleceniami towarzystw międzynarodowych, w tym WHO oraz PTChP.

Leczenie to również okazało się skuteczne klinicznie w dostępnych aktualnych badaniach naukowych.

Nie odnaleziono żadnego dowodu naukowego, w którym wykazano skuteczność i lub bezpieczeństwo stosowania cykloseryny w mykobakteriozach płuc.

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31h ust. 2 w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 1 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398) oraz w zw. 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 2021 r., poz. 523), z uwzględnieniem opracowania nr: OT.4211.22.2021 „Cycloserine Capsules (cykloseryna) we wskazaniach: gruźlica płuc wielolekooporna, mykobakterioza płuc”, data ukończenia: 7.07.2021 r.