



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 91/2021 z dnia 12 lipca 2021 roku
w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku
Lamprene (clofaziminum) w różnych wskazaniach

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Lamprene (clofaziminum), kapsułki 100mg, we wskazaniach: gruźlica płuc wielolekooporna, mykobakterioza płuc.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Minister Zdrowia zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego: Lamprene (clofaziminum) we wskazaniach: gruźlica płuc wielolekooporna, mykobakterioza płuc.

Wskazany produkt sprowadzany jest z zagranicy w oparciu o art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2020 r. poz. 944, z późn. zm.).

Rada Przejrzystości wydała w 2018 roku pozytywne stanowisko (Stanowisko nr 47/2018 z dnia 7 maja 2018 r.) dla produktu leczniczego Lamprene (clofaziminum) we wskazaniu: gruźlica płuc wielolekooporna. Jednocześnie, Rada Przejrzystości uznała za niezasadne wydawanie zgód na refundację ww. leku we wskazaniach: mykobakterioza płuc oraz mykobakterioza dróg rodnych.

Prezes Agencji zarekomendował (Rekomendacja Prezesa nr 46/2018 z dnia 16 maja 2018 r.) wydawanie zgody na refundację ww. produktu leczniczego we wskazaniu: gruźlica płuc wielolekooporna, natomiast nie rekomendował wydawania zgody na refundację ww. leku we wskazaniach: mykobakterioza płuc i mykobakterioza dróg rodnych.

Zlecenie MZ obejmuje aktualizacji danych na temat zasadności stosowania klofazyminy w gruźlicy płuc wielolekoopornej (MDR-TB) i mykobakteriozie płuc.

Dowody naukowe

Odnaleziono 3 rekomendacje dotyczące leczenia gruźlicy płuc wielolekoopornej (ERS/ECDC 2018, ATS/CDC/ERS/IDSA 2019, WHO 2020) oraz jedną rekomendację dotyczącą leczenia mykobakteriozy płuc (ATS/ERS/ESCMID/IDSA 2020).

Wszystkie rekomendacje dotyczące leczenia MDR-TB wskazują na możliwość stosowania klofazyminy jako jednej z opcji terapeutycznych.



Wytyczne ATS/ERS/ESCMID/IDSA 2020 dotyczące leczenia 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 stosowane w pierwszej linii leczenia (azytromycyna, klarytromycyna, ryfampicyna, ryfabutyna, etambutol, izoniazyd, amikacyna). Dodatkowo klofazymina jest wymieniana jako jeden z możliwych składowych schematów preferowanych w leczeniu zakażeń *M. abscessus* wyróżnionych na podstawie wrażliwości na makrolidy.

Wskazanie dowodów naukowych

W ramach przeprowadzonej analizy zastosowania klofazyminy odnaleziono trzy przeglądy systematyczne z metaanalizą dot. leczenia gruźlicy wielolekoopornej: Lan 2020, Ahmad 2019 i Harausz 2018 (dot. populacji pediatrycznej) oraz dwa przeglądy systematyczne z metaanalizą, w których przedstawiono wyniki leczenia pacjentów z rozpoznaniem choroby płuc wywołanej *Mycobacterium avium complex* (Nasiri 2021 i Nasiri 2020).

Odnaleziono także trzy badania RCT porównujące skuteczność i bezpieczeństwo dodania klofazyminy do standardowych schematów stosowanych w leczeniu gruźlicy wielolekoopornej Du 2020 (MDR-TB), Duan 2019 (MDR-TB) oraz Wang 2018 (XDR-TB).

Gruźlica płuc wielolekooporna

Przegląd systematyczny Lan 2020 oparto na bazie z danymi indywidualnych pacjentów, powstała w 2016 roku. Wynikibrane pod uwagę dotyczyły zdarzeń niepożądanych prowadzących do trwałego odstawienia leku przeciwgruźliczego. Łącznie w analizie uwzględniono dane 8 622 pacjentów. Stosując trzy różne podejścia analityczne, wykazano, że klofazymina jest jednym z trzech leków (obok fluorochinolonów późniejszej generacji i bedakiliny) z najniższą częstością przerwania leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych.

Przegląd systematyczny z metaanalizą Ahmad 2019 miał na celu ocenę związku powodzenia leczenia i zgonu z zastosowaniem poszczególnych leków oraz optymalnej liczby i czasu trwania terapii u pacjentów z gruźlicą wielolekooporną. Do przeglądu włączono 50 badań, ogółem dane 12 030 pacjentów. W całej grupie pacjentów zastosowanie klofazyminy wiązało się ze znaczną poprawą skuteczności leczenia, ale nie zmniejszeniem liczby zgonów, natomiast u pacjentów z XDR-TB stosowanie klofazyminy było związane z niższą śmiertelnością.

Odnaleziono także trzy randomizowane badania przeprowadzone w Chinach (Du 2020, Duan 2019 oraz Wang 2018). W badaniach Du 2020 oraz Duan 2019 populacją byli pacjenci z MDR-TB, natomiast badanie Wang 2018 objęło pacjentów z potwierdzonym XDR-TB. Korzystny wynik, definiowany jako wyleczenie i/lub zakończenie leczenia, osiągnęło 68,7% pacjentów

stosujących klofazyminę w badaniu Du 2020, 65,1% w badaniu Duan 2019 oraz 36,4% w badaniu Wang 2018 w porównaniu do grupy kontrolnej, w której korzystny wynik osiągnęło odpowiednio 64,7%, 47,3% oraz 44,4%. Tylko w badaniu Duan 2019 różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie ($p=0,034$). W przypadku zdarzeń niepożądanych, we wszystkich badaniach odnotowywano występowanie przebarwień skóry w grupie klofazyminy istotnie statystycznie częściej niż w grupie kontrolnej. Różnice w częstości występowania pozostałych zdarzeń niepożądanych (m.in. uszkodzenie wątroby [z wyjątkiem badania Duan2019], objawy żołądkowo-jelitowe, uszkodzenia nerek) były nieistotne statystycznie.

Mykobakterioza płuc

Metaanaliza Nasiri 2021 miała na celu ocenę efektów leczenia pacjentów z rozpoznaniem zakażenia *Mycobacterium avium Complex* (MAC) leczonych schematem opartym na klofazyminie. Do metaanalizy włączono 19 badań oceniających skuteczność terapii zawierających klofazyminę oraz 21 badań bez klofazyminy w schemacie leczenia. Wśród włączonych badań oceniających klofazyminę 6 dotyczyło pacjentów z zakażeniem MAC – postać płucna, bez HIV. Szacowane zbiorcze wskaźniki powodzenia leczenia ogółem wyniosły 56,8 w grupie z badaniami zawierającymi w schemacie klofazyminę i 67,9% w grupie z badaniami bez klofazyminy (postać płucna i rozsiana zakażenia). Wskaźniki powodzenia leczenia były wyższe - 58,7% w leczeniu pacjentów z HIV z rozsianym zakażeniem MAC, w porównaniu do pacjentów z zakażeniem postacią płucna zakażenia MAC bez zakażenia HIV – 51,0%.

Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Zgodnie z ChPL Lamprene, do najczęściej występujących działań niepożądanych należą (bardzo często ($\geq 1/10$): przebarwienie spojówki i łez oraz pigmentacja rogówki; nudności, wymioty, ból brzucha, biegunka, zabarwienie kału; nieprawidłowe zabarwienie potu, dyschromia skóry, zmiana koloru włosów, rybia łuska, suchość skóry; zmiana zabarwienia moczu. W charakterystyce wskazano, że działania niepożądane związane z pigmentacją są odwracalne po przerwaniu leczenia.

Analitycy Agencji przeprowadzili ocenę jakości włączonych przeglądów systematycznych z wykorzystaniem skali AMSTAR. Cztery przeglądy (Ahmad 2019, Haraus 2018, Nasiri 2020 i Nasiri 2020) oceniono jako umiarkowanej jakości, natomiast jakość przeglądu Lan 2020 jest krytycznie niska. Dodatkowo dokonano oceny ryzyka błędów systematycznego randomizowanych badań klinicznych (Du 2020, Duan 2019 i Wang 2018) wg zaleceń Cochrane Handbook. W badaniach tych ryzyko związane z błędem wykonania określono jako wysokie, ze względu na brak zaślepienia pacjentów i personelu.

Należy dodatkowo podkreślić ograniczenia analizy związane z tym, że odnalezione przeglądy systematyczne Nasiri 2021 i Nasiri 2020 dla mykobakteriozy płuc dotyczą jedynie rozpoznania Mycobacterium avium complex (MAC). Nie odnaleziono dowodów na temat skuteczności i bezpieczeństwa klofazyminy w leczeniu mykobakterioz płuc wywołanych przez inne prątki należące do rodziny Mycobacteriaceae.

Problem ekonomiczny

Niewielka populacja pacjentów objętych analizą oraz stosunkowo niska cena rynkowa ocenianego leku wskazuje na ograniczone obciążenie dodatkowymi wydatkami budżetu państwa.

Główne argumenty decyzji

Głównym argumentem pozytywnej opinii o refundacji leku klofazymina w gruźlicy płuc wielolekoopornej jest jego udowodniona skuteczność kliniczna. Pozytywna opinia o zastosowaniu klofazyminy w mykobakteriozie płuc oparta jest na rekomendacji zastosowania tego leku w wytycznych ATS/ERS/ESCMID/IDSA 2020.

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.4211.21.2021 „Lamprene (klofazymina) we wskazaniach: gruźlica płuc wielolekooporna, mykobakterioza płuc”, data ukończenia: 08.07.2021 r.