



## **Rekomendacja nr 8/2024**

**z dnia 26 stycznia 2024 r.**

### **Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Mycobutin (rifabutin) we wskazaniach: gruźlica płuc wielolekooporna, mykobakterioza płuc, dróg rodnych oraz mykobakterioza atypowa uogólniona**

**Prezes Agencji rekomenduje** wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Mycobutin (rifabutin) we wskazaniach: gruźlica płuc wielolekooporna, mykobakterioza płuc, dróg rodnych oraz mykobakterioza atypowa uogólniona.

#### **Uzasadnienie rekomendacji**

Produkt leczniczy Mycobutin był już przedmiotem oceny Agencji we wskazaniach: gruźlica płuc wielolekooporna, mykobakterioza płuc, mykobakterioza dróg rodnych i uzyskał pozytywną rekomendację wydaną w 2018 r.

Aktualizacja wyszukiwania (względem raportu AOTMiT OT.4311.13.2018) nie dostarcza nowych dowodów w ocenie klinicznej leku w leczeniu gruźlicy płuc wielolekoopornej.

Do analizy klinicznej włączono przegląd systematyczny dotyczący stosowania ryfabutyny i ryfampicyny u pacjentów z infekcjami wywołanymi MAC (*Mycobacterium avium* Complex). Zgodnie z wnioskami autorów opracowania uzyskane wyniki wskazują na porównywalne wskaźniki skuteczności ryfabutyny i ryfampicyny w leczeniu zakażeń MAC.

Analizując dane dotyczące importu omawianej technologii można stwierdzić, że średni roczny koszt terapii analizowanym produktem u 1 pacjenta wynosi ok. 29 tys. zł w przypadku mykobakteriozy oraz ok. 22 tys. zł w przypadku gruźlicy. Szacowana populacja docelowa to 15 chorych, co przekłada się na łączny wpływ na budżet w wysokości ok. 350 tys. zł rocznie.

Wytyczne kliniczne wskazują na możliwość stosowania ryfabutyny w gruźlicy płuc wielolekoopornej oraz w przypadkach mykobakteriozy.

W związku z powyższym, zebrane w procesie oceny informacje uznano za wystarczające, by uzasadnić dalsze wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Mycobutin (rifabutin) w analizowanych wskazaniach.

## Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego:

- Mycobutin (rifabutin), kapsułka 150 mg, 30 kapsułek

we wskazaniach: gruźlica płuc wielolekooporna, mykobakterioza płuc, mykobakterioza dróg rodnych oraz mykobakterioza atypowa uogólniona.

## Problem zdrowotny

Gruźlica jest chorobą zakaźną, wywołaną przez prątki kwasooporne należące do *Mycobacterium tuberculosis complex* – *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum* i in. Źródłem prątków gruźlicy jest chory wydalający prątki podczas oddychania, mówienia, a szczególnie kaszlu.

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. Oporność wielolekowa (MDR, ang. multidrug-resistant) występuje wtedy, gdy prątki są odporne na co najmniej izoniazyd i ryfampicynę.

Gruźlica jest jedną z głównych przyczyn chorobowości i śmiertelności z powodu chorób zakaźnych. Ocenia się, że ok. 1/3 ludności na świecie (2-3 mld) jest zakażonych prątkiem gruźlicy. W 2022 r. w Polsce odnotowano 4 314 przypadków gruźlicy (zapadalność 11,4/100 000), w tym 4 148 przypadki gruźlicy płuc.

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 i w zbiornikach wodnych, które stanowią naturalny rezerwuuar tych drobnoustrojów. Mykobakteriozy występują głównie u osób zakażonych HIV (stanowiąc u nich chorobę wskaźnikową AIDS), 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. Wyodrębniono do tej pory >150 gatunków NTM, 25 z nich jest chorobotwórczych, z czego 10 jest przyczyną większości mykobakterioz (w Polsce najczęściej izolowany jest *M. kansasii*). U osób zakażonych HIV prątki niegruźlicze wywołują zwykle zmiany pozapłucne i rozsiane, najczęstszą przyczyną uogólnionej mykobakteriozy u nich jest *Mycobacterium avium complex* (MAC).

Według raportu NIZP-PZH z 2023 r., liczba zachorowań na mykobakteriozy i inne bliżej nieokreślone zakażenia prątkowe (ICD-10: A31) w Polsce w 2021 roku wyniosła 96 (zapadalność 0,25/100 000), a w 2022 roku 135 (zapadalność 0,36/100 000), spośród których hospitalizowano odpowiednio 74% oraz 64,4% przypadków.

## Alternatywna technologia medyczna

W oparciu o wytyczne praktyki klinicznej można stwierdzić, że dobór schematów leczenia gruźlicy wielolekoopornej oraz mykobakterioz zależy m.in. od rodzaju prątków, lokalizacji zmian, wrażliwości /oporności na lek, poprzedniego leczenia.

Zgodnie z danymi przekazanymi przez MZ wraz ze zleceniem oprócz produktu Mycobutin w ramach importu docelowego we wskazaniu mykobakterioza płuc sprowadzono następujące preparaty: Cyclocline (cykloseryna), Lamprene (klofazymina), Trecator (etionamid). Natomiast we wskazaniu mykobakterioza dróg rodnych produkty: Cyclocline (cykloseryna) i Lamprene (klofazymina).

## Opis wnioskowanego świadczenia

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

Lek jest zarejestrowany w następujących wskazaniach:

- profilaktyka infekcji *M. avium intracellulare complex* u pacjentów zakażonych HIV z liczbą komórek CD4 <75 komórek/ $\mu$ l;
- leczenie mykobakterioz (takich jak wywołane przez *M. avium intracellulare complex* i *M. xenopi*);
- leczenie gruźlicy płuc.

Mycobutin był przedmiotem oceny Agencji w 2013 r. i w 2018 r. w ramach importu docelowego we wskazaniach: mykobakterioza płuc, gruźlica wielolekooporna, gruźlica płuc włóknisto-jamista powikłana *Aspergilloma* (2013), gruźlica płuc wielolekooporna, mykobakterioza płuc, mykobakterioza dróg rodnych (2018).

Aktualna ocena dotyczy także wskazania mykobakterioza atypowa uogólniona.

### **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.*

Przeprowadzono aktualizację dowodów naukowych przedstawionych w raporcie AOTMiT nr OT.4311.13.2018. Nie odnaleziono nowych doniesień, w postaci badań z randomizacją, opublikowanych po datach wyszukiwań przeprowadzonych w ww. raporcie.

Dotychczasowa analiza (OT.4311.13.2018) dotycząca ocenianej technologii uwzględniała 1 badanie z randomizacją oceniające dwa schematy leczenia (w tym schemat z ryfabutyną) pacjentów z gruźlicą płuc wielolekooporną.

Dla wskazania mykobakterioza atypowa uogólniona ocenę przeprowadzono bez ograniczania przedziału czasowego.

W analizie klinicznej uwzględniono przegląd systematyczny Hajikhani 2021 dotyczący stosowania ryfabutyny i ryfampicyny u pacjentów z infekcjami wywołanymi MAC (*Mycobacterium avium Complex*).

#### *Skuteczność kliniczna*

##### Hajikhani 2021

Uzyskany w wyniku metaanalizy 8 badań wskaźnik skuteczności (ang. pooled treatment success rate) ryfabutyny wyniósł 54,7% (95%CI: 41,0-67,0%; test I<sup>2</sup>: 88%). W przypadku ryfampicyny wskaźnik oszacowany na podstawie wyników 16 badań wyniósł 67,5% (95%CI: 55,7-77,4%; test I<sup>2</sup>: 90%).

Skumulowany wskaźnik skuteczności oszacowany w podgrupie pacjentów z rozsianą infekcją MAC (ang. disseminated disease) wyniósł odpowiednio 56,8% (95%CI: 44,7–68,2%) dla ryfabutyny oraz 42,0% (95%CI: 26,0–60,0) dla ryfampicyny. W przypadku mykobakteriozy płuc wywołanej MAC

wskaźnik ten wyniósł 44,3% (95%CI: 23,0-90,0%) dla ryfabutyiny oraz 69,0% (95%CI: 57,0-79,0) dla ryfampicyiny.

#### *Bezpieczeństwo*

Według SPCs Mycobutin do działań niepożądanych występujących bardzo często ( $\geq 1/10$ ) i często (od  $\geq 1/100$  do  $<1/10$ ) należą: leukopenia, niedokrwistość, wysypka, nudności, bóle mięśni, gorączka.

#### *Ograniczenia analizy*

Należy wskazać na niejednorodność wyników raportowanych w poszczególnych badaniach włączonych do metaanalizy Hajikhani 2021 oraz różnorodność schematów leczenia, w ramach których zastosowano ryfabutyinę lub ryfampicyinę.

### **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 190 380 PLN/QALY.*

*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.*

Szacowana cena hurtowa za opakowanie leku Mycobutin wynosi 580,00 zł.

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo w okresie styczeń 2022 - listopad 2023 roku wydano 36 opakowań leku Mycobutin we wskazaniu mykobakterioza płuc oraz 12 opakowań Mycobutin we wskazaniu mykobakterioza dróg rodnych.

Szacunkowy średni roczny koszt stosowania leku u jednego pacjenta to:

- 29 405 zł w przypadku mykobakteriozy,
- 22 054 zł w przypadku gruźlicy.

**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. z 2023 r. poz. 826 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.*

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia łączna kwota zgód na refundację produktu Mycobutin w okresie styczeń 2022 – listopad 2023 r. wyniosła 27 840 zł.

Przy uwzględnieniu liczebności populacji na podstawie danych MZ oraz opinii eksperckiej (3 pacjentów – mykobakterioza; 12 pacjentów – gruźlica płuc wielolekooporna) refundacja produktu Mycobutin w ocenianych wskazaniach będzie wiązać się z średnimi rocznymi wydatkami płatnika publicznego w wysokości:

- 88 215 zł w leczeniu mykobakteriozy,
- 264 646 zł w leczeniu gruźlicy.

Należy wskazać ograniczenia powyższych oszacowań wynikające głównie niepewności w zakresie czasu trwania leczenia, dawkowania oraz wielkości populacji docelowej.

### **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**

Uwzględniono 3 rekomendacje dotyczące leczenia wielolekoopornej gruźlicy płuc (PTN AIDS 2023, ATS/CDC/ERS/IDSA 2019, WHO 2022 (z aktualizacją z 2023 r.)) oraz 3 rekomendacje dotyczące leczenia mykobakterioz (PTN AIDS 2023, międzynarodowy konsensus członków ATS/ERS/ESCMID/IDSA 2022 oraz wytyczne ATS/ERS/ESCMID/IDSA 2020).

### Wielolekooporna gruźlica płuc

W polskich wytycznych PTN AIDS 2023 zaleca się stosowanie schematu: ryfampicyna, etambutol, pyrazynamid i lewofloksacyna w leczeniu gruźlicy odpornej na izoniazyd a wrażliwej na ryfampicynę. Ryfabutyna nie została wymieniona w tym schemacie, jednak we fragmencie dotyczącym leczenia przeciwpłatkowego w połączeniu z leczeniem antyretrowirusowym wskazano, że w przypadku rozpoczęcia terapii lub jej kontynuacji u pacjentów, u których do rozpoznania gruźlicy doszło w trakcie stosowania cART, głównym problemem jest uwzględnienie interakcji między lekami i nakładanie się toksyczności obu form terapii, w tym ryfampicyny. Alternatywnie do połączeń terapii z ryfampicyną wskazano zastosowanie ryfabutyiny w zmodyfikowanych dawkach.

Podobnie wytyczne Światowe ATS/CDC/ERS/IDSA 2019 w przypadku leczenia gruźlicy odpornej na izoniazyd zalecają dodanie fluorochinolonów do schematu zawierającego ryfampicynę, etambutol i pyrazynamid. Jednocześnie zaznaczono, że interakcje leków przeciwretrowirusowych i przeciwgruźliczych zwłaszcza rifampicyny są powszechne w leczeniu pacjentów z HIV i gruźlicą.

Również wytyczne WHO 2022/2023 wskazują na zastosowanie schematu zawierającego ryfampicynę u pacjentów opornych na izoniazyd, jednak nie odnoszą się do możliwości zamiennego stosowania ryfampicyny i ryfabutyiny.

### Mykobakterioza

W polskich wytycznych PTN AIDS 2023 odniesiono się do leczenia zakażeń *Mycobacterium avium complex* (MAC) i *Mycobacterium kansasii*. W leczeniu MAC początkowo zaleca się terapię dwulekową, a następnie w razie konieczności dołączane są kolejne leki w tym ryfabutyna (RFB) i/lub fluorochinolony i/lub amikacyny i/lub linezolid. Jednocześnie w dokumencie zaznaczono, że brak jest jednoznacznych zaleceń dotyczących sposobu i czasu leczenia zmian zlokalizowanych, natomiast czas leczenia uogólnionego zakażenia MAC nie powinien być krótszy od 12 miesięcy. Leczenie *Mycobacterium kansasii* polega natomiast na terapii trójlekowej z zastosowaniem ryfampicyny lub ryfabutyiny, izoniazydu (z witaminą B6) i etambutolu lub makrolidu (klarytromycyna lub azytromycyna).

W konsensusie ekspertów z ATS, ERS, ESCMID i IDSA z 2022 r. dotyczącym leczenia chorób płuc wywoływanych przez mniej powszechne gatunki prątków ryfabutyna wymieniana jest jako alternatywa dla ryfampicyny stosowanej we wszystkich zalecanych schematach leczenia zakażeń: *M. genavense*, *M. malmoense*, *M. szulgai*.

W wytycznych powyższych organizacji z 2020 r. ryfabutyna wskazywana jest jako alternatywa dla ryfampicyny w schematach stosowanych w zakażeniach MAC bez względu na postać choroby, *M. kansasii*, *M. xenopi*.

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.45340.2784.2023.1.KSz), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Mycobutin (rifabutin) we wskazaniach: gruźlica płuc wielolekooporna, mykobakterioza płuc, dróg rodnych oraz mykobakterioza atypowa uogólniona, 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 2023 r. poz. 826 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 7/2024 z dnia 22 stycznia 2024 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Mycobutin (rifabutin) we wskazaniach: gruźlica płuc wielolekooporna, mykobakterioza płuc, dróg rodnych oraz mykobakterioza atypowa uogólniona

### **Piśmiennictwo**

1. Raport nr OT.4211.33.2023 Mycobutin (rifabutin) we wskazaniach: gruźlica płuc wielolekooporna, mykobakterioza płuc, dróg rodnych oraz mykobakterioza atypowa uogólniona
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 7/2024 z dnia 22 stycznia 2024 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Mycobutin (rifabutin) we wskazaniach: gruźlica płuc wielolekooporna, mykobakterioza płuc, dróg rodnych oraz mykobakterioza atypowa uogólniona