



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Mycobutin (rifabutin)
we wskazaniach:
gruźlica płuc wielolekooporna,
mykobakterioza płuc, dróg rodnych,
oraz mykobakterioza atypowa uogólniona**

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności
wydawania zgody na refundację

Nr: OT.4211.33.2023

Data ukończenia: 17 stycznia 2024 r.

Wykaz skrótów

Agencja/AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AMK	Amikacyna
ART	Leczenie antyretrowirusowe (ang. antiretroviral treatment)
ATS	The American Thoracic Society
bd	Brak danych
CDC	U.S. Centers for Disease Control and Prevention
CFZ	Klofazamina
CLR	Klarytromycyna
CPX	Cyprofloksacyna
ECDC	European Centre For Disease Prevention and Control
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
EMB	Etambutol
ERS	European Respiratory Society
ESCMID	European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases
FDA	Agencja Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
FDC	Lek wieloskładnikowy (ang. fixed dose combination)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. Health Technology Assessment)
IDSA	Infectious Diseases Society of America
INH	Izoniazyd
KAN	Kanamycyna
Komparator	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2022 poz. 2301)
MAC	Mycobacterium avium complex
MDR	Wielolekooporność (ang. multidrug-resistant)
MDR-TB	Gruźlica wielolekooporna (ang. multidrug-resistant tuberculosis)
MOTT	Mycobacteria other than tuberculosis
MXF	Moksyfloksacyna
MZ	Ministerstwo Zdrowia
N	Liczebność
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NTM	Non-tuberculous mycobacteria
OFX	Ofloksacyna
RFB	Ryfabutyna
RFP	Ryfampicina
RR-TB	Gruźlica oporna na ryfampicynę (ang. rifampicin-resistant tuberculosis)
STFX	Sitafloksacyna
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji

URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	Ustawa 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.)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a - 4b 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.)¹ i art. 35a 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.)¹.

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i art. 35 ust. 4a - 4b 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.)¹ i art. 35a 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.)².

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i art. 35 ust. 4a - 4b 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.)¹ i art. 35a 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.)².

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

¹ podstawa prawna zakreślonych danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu 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.)

² podstawa prawna zakreślonych w analizie weryfikacyjnej Agencji danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu 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.)

Spis treści

Wykaz skrótów	2
Spis treści	5
1. Podstawowe informacje o zleceniu	6
2. Przedmiot i historia zlecenia	7
3. Problem zdrowotny	8
3.1. Problem zdrowotny	8
3.2. Liczebność populacji	9
4. Interwencja oceniana	12
4.1. Technologia oceniana	12
4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą	12
5. Opinie ekspertów klinicznych	14
6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dot. ocenianych technologii medycznych	15
6.1. Rekomendacje kliniczne dot. ocenianej technologii medycznej	15
6.2. Alternatywne technologie medyczne	25
6.3. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych	26
7. Wskazanie dowodów naukowych	27
7.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	27
7.2. Opis badań włączonych do analizy	27
7.3. Wyniki analizy skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa	28
7.4. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	33
7.5. Ograniczenia badań i analizy	34
8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	35
8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	35
8.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce	35
9. Kluczowe informacje i wnioski	38
10. Źródła	43
11. Załączniki	46
11.1. Strategie wyszukiwania publikacji	46
11.2. Diagram metodologii dotyczącej włączenia badań	48

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD.MM.RRRR)
i znak pisma zlecającego

24.11.2023
PLD.45340.2784.2023.1.KSz

Pełna nazwa świadczeń opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

- Mycobutin (rifabutin), kapsułka 150 mg, we wskazaniach gruźlica płuc wielolekooporna, mykobakterioza płuc, mykobakterioza dróg rodnych oraz mykobakterioza atypowa uogólniona,

sprowadzany z zagranicy zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2022 r., poz. 2301, z późn. zm.)

Typ zlecenia: art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2023 r., poz. 826, z późn. zm.).

zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Analizowana technologia medyczna:

- Mycobutin (rifabutin), kapsułka 150 mg

Do finansowania we wskazaniach:

- gruźlica płuc wielolekooporna,
- mykobakterioza płuc,
- mykobakterioza dróg rodnych,
- mykobakterioza atypowa uogólniona

2. Przedmiot i historia zlecenia

Pismem z dnia 24.11.2023 r., znak PLD.45340.2784.2023.1.KSz (data wpływu do AOTMiT: 24.11.2023 r.), Minister Zdrowia 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. 2023 r., poz. 826, z późn. zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgód na refundację w ramach importu produktu leczniczego:

- Mycobutin, rifabutin, kapsułka 150 mg;

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

Produkt Mycobutin sprowadzany jest z zagranicy zgodnie z art. 4 ustawy z dn. 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2022 r., poz. 2301, z późn. zm.).

Do zlecenia załączono informacje o refundacji wnioskowanych środków w ramach importu docelowego w okresie od stycznia 2022 r. do 24.11.2023 r.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 1. Zestawienie danych dotyczących refundacji wnioskowanego produktu leczniczego w ramach importu docelowego w ocenianych wskazaniach w okresie styczeń 2022 r. – 24.11.2023 r.

Wskazanie	Liczebność populacji: A – liczba unikalnych nr PESEL we wnioskach B – liczba pozytywnie rozpatrzonych wniosków	Liczba opakowań z wydaną zgodą na refundację	Kwota, na jaką wydano zgodę na refundację [PLN]	Inne produkty lecznicze lub śspz sprowadzane w ramach importu docelowego we wnioskowanym wskazaniu
mykobakterioza płuc	A=1 B=3	36	20 880,00	Lamprene, Trecator, Cyclorine
mykobakterioza dróg rodnych	A=1 B=1	12	6 960,00	Lamprene, Cyclorine

Ze względu na fakt, iż produkt Mycobutin sprowadzany w ramach importu docelowego we wskazaniach gruźlica wielolekooporna, mykobakterioza płuc oraz mykobakterioza dróg rodnych był już przedmiotem oceny Agencji w 2018 r. – raport nr OT.4311.13.2018³, niniejsze opracowanie dla powyższych wskazań stanowi aktualizację opracowania z 2018 r. w zakresie istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej, rekomendacji refundacyjnych oraz istnienia nowych dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej.

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

³ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5409-32-2018-zlc>

3. Problem zdrowotny

3.1. Problem zdrowotny

Gruźlica płuc wielolekooporna

Definicja

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. Prątki znajdują się w drobnych kropelkach płwociny, które, wysychając w powietrzu, tworzą tzw. jądra kropelek o średnicy 1-5 µm. Zawierają one 2 lub 3 prątki, które mogą być inhalowane aż do pęcherzyków płucnych, zwłaszcza do dolnych części płatów górnych i górnych części płatów dolnych.

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

Epidemiologia

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 6 444 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; 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. Lekowrażliwość prątków była w Polsce znana u 90,7% chorych z dodatnimi wynikami posiewów.

W 2021 r. odnotowano 3 704 przypadki gruźlicy (zapadalność 9,7/100 000) w tym 3 553 przypadki gruźlicy płuc. Z kolei w 2022 r. odnotowano 4 314 przypadków gruźlicy (zapadalność 11,4/100 000) z czego 4 148 przypadków, to gruźlica płuc.

Źródło: raport NIZP-PZH 2023 r.

Rokowanie

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.

Źródło: raport OT.4311.13.2018 Mycobutin [rifabutinum]

Mykobakterioza

Definicja

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).

Epidemiologia

Prątki niegruźlicze występują powszechnie w środowisku: w wodzie zbiorników naturalnych, wodociągowej, w glebie. O ile gruźlica występuje najczęściej w krajach Trzeciego Świata, o tyle mykobakteriozy obserwuje się głównie w krajach uprzemysłowionych (zapadalność wynosi 1-2 na 100 000). Brak jednak pełnych danych, ponieważ nie wszędzie przypadki mykobakteriozy podlegają ścisłej rejestracji. Nie wykazano transmisji zakażenia z człowieka na człowieka ani ze zwierzęcia na człowieka. Nawet u zakażonych HIV oraz chorych na mukowiscydozę, a więc w populacjach w szczególności podatnych na zakażenie, nie udało się udowodnić nabycia zakażenia od innego chorego na mykobakteriozę.

Według raportu Państwowego Zakładu Higieny z 2023 r.⁴, 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 74,0% oraz 64,4% pacjentów.

Rokowanie

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. W randomizowanym kontrolowanym badaniu sponsorowanym przez British Thoracic Society, wśród pacjentów z *M. xenopii* odnotowano wyższą śmiertelność niż u pacjentów z MAC lub *M. malmoense*.

Źródło: raport OT.4311.13.2018 Mycobutin [rifabutinum]

3.2 Liczebność populacji

W celu oszacowania populacji docelowej Agencja zwróciła się do ekspertów klinicznych z prośbą o przedstawienie oszacowań własnych w zakresie liczby osób w Polsce chorych na gruźlicę płuc wielolekooporną, mykobakteriozę płuc, dróg rodnych oraz mykobakteriozę atypową uogólnioną. Do dnia zakończenia prac nad opracowaniem nie otrzymano opinii eksperckich.

Zgodnie z raportem Państwowego Zakładu Higieny, liczba zachorowań na mykobakteriozy i inne bliżej nieokreślone (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% pacjentów.

W przypadku gruźlicy, w 2021 r. odnotowano 3 704 przypadki gruźlicy (zapadalność 9,7/100 000) w tym 3 553 przypadki gruźlicy płuc. Z kolei w 2022 r. odnotowano 4 314 przypadków gruźlicy (zapadalność 11,4/100 000) z czego 4 148 przypadków, to gruźlica płuc. W 2022 roku, wg danych Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego-Państwowego Zakładu Higieny, gruźlica była chorobą wskaźnikową AIDS u 13 osób zakażonych HIV.

Według danych pozyskanych z bazy SWIAD NFZ w roku 2022 raportowano odpowiednio 1 386 pacjentów z rozpoznaniem wg ICD-10: A31 – *Zakażenie wywołane przez inne prątki* oraz 6 998 pacjentów z rozpoznaniem A15 – *Gruźlica układu oddechowego, potwierdzona bakteriologicznie i histologicznie*.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2. Liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: A31 oraz A15 na podstawie danych z bazy SWIAD NFZ

Pacjenci (unikalne numery PESEL), u których sprawozdano kod główny lub współwystępujący wg ICD-10 (wraz z podkodami)	2018	2019	2020	2021	2022	I poł. 2023
A31 – Zakażenie wywołane przez inne prątki	1 487	1 635	1 412	1 354	1 386	1 091

⁴ https://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2022/Ch_2022.pdf (data dostępu 21.12.2023 r.)

Pacjenci (unikalne numery PESEL), u których sprawozdano kod główny lub współwystępujący wg ICD-10 (wraz z podkodami)	2018	2019	2020	2021	2022	I poł. 2023
A15 - Gruźlica układu oddechowego, potwierdzona bakteriologicznie i histologicznie	8 593	8 381	6 867	6 423	6 988	5 007

*pacjenci, u których sprawozdano kod główny lub współwystępujący wg ICD-10

Z względu na brak opinii eksperckich w ramach niniejszego raportu, poniżej przedstawiono oszacowanie populacji dokonane przez ekspertów klinicznych w ramach opracowań AOTMiT z lat 2013 i 2018.

Dane z raportu z 2013 r.

Ekspert, [REDAKTOWANE] w zakresie chorobowości w Polsce wskazała: „około 60 przypadków; zachowana wrażliwość na ryfabutynę 6-12 przypadków”. Prof. Chazan wskazała, że na koniec grudnia 2012 r. zarejestrowanych było 35 osób z gruźlicą wielolekooporną. Prof. Kozielski uważa, że trudno określić liczbę chorych wymagających leczenia ryfabutyną.

W przypadku mykobakteriozy płuc eksperci wskazują, że nie jest znana liczba chorych, jednak prof. Chazan wskazała, że szacuje się, że występuje ok. 200 zachorowań rocznie.

Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 3. Oszacowanie rocznej liczebności populacji pacjentów we wnioskowanych wskazaniach według ekspertów klinicznych (raport AOTMiT z 2013 r.: AOTM-OT-431-19/2013)

Ekspert	Gruźlica wielolekooporna	Mykobakteriozy płuc
[REDAKTOWANE]	Zapadalność w Polsce: „około 30 przypadków rocznie; zachowana wrażliwość na ryfabutynę możliwa w 3- 6 przypadkach” Chorobowość w Polsce: „około 60 przypadków; zachowana wrażliwość na ryfabutynę 6-12 przypadków”	nieznana zapadalność i chorobowość
Prof. dr hab. n. med. Ryszarda Chazan Konsultant Wojewódzki (Mazowieckie) ds. chorób płuc	„Na dzień 31 grudnia 2012 r. zarejestrowanych było 108 chorych z gruźlicą oporną i 35 osób z gruźlicą wielolekooporną (MDR-TB) <i>Na podstawie biuletynu Zakładu Epidemiologii IGiChP wyd. w czerwcu 2013 r.</i> ”	Nie ma pewnych danych dotyczących zachorowań na mykobakteriozy, szacuje się, że jest około 200 zachorowań rocznie.
Prof. dr hab. n. med. Jerzy Kozielski Konsultant Wojewódzki (Śląskie) ds. chorób płuc	„Trudno ocenić liczbę chorych wymagających leczenia rifabutyną”	„Trudno ocenić liczbę chorych wymagających leczenia rifabutyną”

Dane z raportu z 2018 r.

Tabela 4. Oszacowanie rocznej liczebności populacji pacjentów we wnioskowanych wskazaniach według ekspertów klinicznych (raport AOTMiT z 2018 r.: OT.4311.13.2018)

Ekspert	Oszacowanie
Gruźlica płuc wielolekooporna, mykobakterioza płuc	
Dr n. med. Robert Kieszko Konsultant wojewódzki w dz. chorób płuc	„Mykobakteriozy – zapadalność na mykobakteriozy płuc w Europie – ok.1-2/100 000. 300-600 przypadków w ciągu roku. Wg. Krajowego Centrum ds. AIDS obecnie w Polsce jest 22 tys. zakażonych wirusem HIV i 3,2 tys. zachorowań na AIDS rocznie. 95% rozsianych mykobakterioz w AIDS to MAC.” Wskazania w których możliwe jest (klinicznie akceptowalne) stosowanie wnioskowanej technologii: „Mykobakteriozy chorobowość ok. 600-800 pacjentów, zapadalność ok. 200 pacjentów, umieralność i śmiertelność trudna do wymierzenia. Modyfikacja własna”
Mykobakterioza dróg rodnych	
Dr hab. n. med. Marek Gogacz Konsultant wojewódzki	„Mykobakterioza narządów płciowych żeńskich jest niezwykle rzadkim schorzeniem obserwowanym w praktyce klinicznej. Szczególną grupą kobiet, gdzie mykobakterioza może się ujawnić są pacjentki zakażone HIV.

Ekspert	Oszacowanie
w dz. położnictwa i ginekologii	Na podstawie analizy materiału klinicznego w II Katedrze i Kinice Ginekologii, w ciągu ostatnich 25 lat nie zaobserwowano przypadku mykobakteriozy narządów płciowych u hospitalizowanych pacjentek. (Roczna liczba hospitalizacji w roku 2017 wynosiła około 2800). Według danych ze szpitala uniwersyteckiego w Tajwanie (National Taiwan University Hospital), liczącego 2000 łóżek, w latach 1996–2008, odnotowano tylko 5 przypadków mykobakteriozy układu moczowo-płciowego u kobiet, gdzie zmiany zlokalizowane były w układzie moczowym.”
Prof. dr hab. n. med. Krzysztof Czajkowski Konsultant krajowy w dz. ginekologii i położnictwa	„Brak danych dotyczących współczesnego występowania zakażeń w Polsce. Szacuje się, że rocznie w Polsce gruźlica układu moczowo-płciowego dotyczy ponad stu osób. Ogółem zakażenia prątkami atypowymi jest oceniane na około 200 wszystkich przypadków rocznie. W tej grupie mogą być pojedyncze zakażenia układu moczowo-płciowego.”

4. Interwencja oceniana

4.1. Technologia oceniana

Z uwagi na fakt, iż żaden produkt leczniczy zawierający substancję czynną rifabutinum nie jest zarejestrowany na terenie Polski we wnioskowanych wskazaniach (w tym oceniany Mycobutin), informacje o wnioskowanej technologii medycznej przedstawiono w poniższej tabeli na podstawie podsumowania charakterystyki produktu leczniczego Mycobutin zarejestrowanego w Wielkiej Brytanii (SPCs)⁵.

Tabela 5. Informacje dotyczące produktu leczniczego Mycobutin (rifabutinum)

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie	Mycobutin, kapsułki á 150 mg, 30 kapsułek
Kod ATC	J04AB04
Substancja czynna	Ryfabutyna
Droga podania	Doustnie
Mechanizm działania	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*
Wnioskowane wskazania	Gruźlica płuc wielolekooporna, mykobakterioza płuc, mykobakterioza dróg rodnych
Wskazania zarejestrowane	<ul style="list-style-type: none"> • Profilaktyka infekcji <i>M. avium intracellulare complex</i> u pacjentów zakażonych HIV z liczbą komórek CD4 <75 komórek/μl. • Leczenie mykobakterioz (takich jak wywołane przez <i>M. avium intracellulare complex</i> i <i>M. xenopi</i>) • Leczenie gruźlicy płuc.
Dawkowanie	<p>Dorośli:</p> <ul style="list-style-type: none"> - w profilaktyce infekcji <i>M. avium intracellulare complex</i> u pacjentów zakażonych HIV z liczbą komórek CD4 <75 komórek/μl – 300 mg (2 kapsułki). - w leczeniu mykobakteriozy 450-600 mg (3-4 kapsułki) w leczeniu skojarzonym do 6 miesięcy po uzyskaniu negatywnych posiewów. <p>Gdy Mycobutin jest podawany w połączeniu z kларыtromycyną (lub innym makrolidem) i/lub flukonazolem (lub związkiem pochodnym) może być konieczność zmniejszenia dawki Mycobutinu do 300 mg.</p> <ul style="list-style-type: none"> - w leczeniu gruźlicy płuc 150-450 mg (1-3 kapsułki) w skojarzeniu, przez co najmniej 6 miesięcy. <p>Zgodnie z powszechnie przyjętymi kryteriami leczenia zakażeń prątkami, Mycobutin zawsze należy podawać w skojarzeniu z innymi lekami przeciwprątkowymi nienależącymi do rodziny ryfamycyn.</p> <p>Starsi pacjenci: brak rekomendacji sugerujących specyficzne dawkowanie dla pacjentów w podeszłym wieku.</p> <p>Dzieci: obecne nie ma adekwatnych danych uzasadniających możliwość użycia Mycobutinu u dzieci.</p>
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość lub wystąpienie nadwrażliwości w przeszłości na substancję aktywną, inne ryfamycyny (np. ryfampicynę), lub na którąkolwiek substancję pomocniczą zawartą w produkcie. Ze względu na niewystarczające doświadczenie kliniczne u kobiet w ciąży i karmiących piersią, oraz u dzieci, nie należy u tych pacjentów stosować leku Mycobutin.
Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Wielka Brytania: Data pierwszego/ponownego dopuszczenia: 15 stycznia 2003 r.
Podmiot odpowiedzialny	Wielka Brytania: Pfizer Limited
Status leku sierocego (TAK/NIE)	NIE

*Źródło: <https://www.pfizer.com/products/product-detail/mycobutin> (dostęp: 20.12.2023 r.)

4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Produkt Mycobutin był przedmiotem oceny Agencji w roku 2013 we wskazaniach: mykobakterioza płuc, gruźlica wielolekooporna, gruźlica płuc włóknisto-jamista powikłana Aspergilloma oraz w roku 2018 we wskazaniach gruźlica płuc wielolekooporna, mykobakterioza płuc, mykobakterioza dróg rodnych. Zarówno w roku 2013, jak

⁵ Źródło: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/1088/smpc#gref> dostęp: 20.12.2023 r.

i w roku 2018 stanowisko Rady Przejrzystości i rekomendacja Prezesa Agencji były pozytywne. Szczegółowe informacje ww. ocen przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 6. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 165/2013 z dnia 12 sierpnia 2013 r.</p>	<p>Rada uważa za zasadne wydawanie zgody na refundację produktu Mycobutin (rifabutinum) kapsułki á 150 mg we wskazaniach: mykobakterioza płuc, gruźlica wielolekooporna, gruźlica płuc włóknisto-jamista powikłana Aspergilloma.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Produkt leczniczy Mycobutin (rifabutin) należy do grupy antybiotyków przeciwgruźliczych podawanych pacjentom bardzo rzadko: w szczególnych przypadkach wielolekoopornej gruźlicy oraz u chorych z gruźlicą, u których jednocześnie rozpoznano HIV. Jest sprowadzany na wniosek dla niewielkiej grupy ok. 20 pacjentów w roku i aplikuje się go w schematach leczniczych z kilkoma innymi lekami przeciwgruźliczymi.</p>
<p>Rekomendacja nr 104/2013 z dnia 12 sierpnia 2013 r. Prezesa AOTM</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Mycobutin (rifabutinum), kapsułki á 150 mg, we wskazaniach: mykobakterioza płuc, gruźlica wielolekooporna, gruźlica płuc włóknisto-jamista powikłana Aspergilloma.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji</u></p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że szczególna grupa pacjentów, w tym obejmująca chorych z wielolekooporną gruźlicą oraz chorych z gruźlicą, u których jednocześnie rozpoznano HIV, może odnieść korzyść ze stosowania terapii ryfabutynej. Z uwagi na małą grupę pacjentów z takimi rozpoznaniem (ok. 20 pacjentów w roku), refundacja produktu Mycobutin będzie stanowiła bardzo niewielkie obciążenie dla budżetu płatnika publicznego. Mając na uwadze powyższe oraz fakt, że we wnioskowanych wskazaniach brakuje skutecznych terapii, finansowanie przedmiotowej technologii ze środków publicznych jest zasadne.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 50/2018 z dnia 14 maja 2018 roku</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne wydawanie zgód na refundację leku Mycobutin (rifabutinum), kapsułki á 150 mg, we wskazaniach: gruźlica wielolekooporna, mykobakterioza płuc, mykobakterioza dróg rodnych.</p> <p><u>Główne argumenty decyzji</u></p> <p>Mycobutin jest alternatywą dla rifampicy w gruźlicy lekoopornej oraz mykobakteriozie płuc i dróg rodnych, szczególnie u pacjentów z HIV. Jest jedno badanie wskazujące na efektywność leku w gruźlicy wielolekoopornej. Wprawdzie brak jest dowodów naukowych na skuteczność leku w mykobakteriozach, ale jest on rekomendowany przez towarzystwa naukowe we wnioskowanych wskazaniach. Lek może być stosowany w drugim rzucie u pacjentek z mykobakteriozą narządów płciowych, u pacjentek z lekoopornością na powszechnie stosowane leczenie przeciwprątkowe oraz u pacjentek z mykobakteriozą narządów płciowych i współistniejącym zakażeniem HIV. Wg Konsultanta Krajowego w dziedzinie położnictwa i ginekologii lek może być stosowany jedynie w przypadku zakażeń dróg rodnych prątkami atypowymi lub potwierdzonych badaniami bakteriologicznymi.</p>
<p>Rekomendacja nr 49/2018 z dnia 16 maja 2018 r. Prezesa AOTMiT</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Mycobutin (rifabutinum) we wskazaniu gruźlica płuc wielolekooporna, mykobakterioza płuc oraz mykobakterioza dróg rodnych.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa, że dostępne wytyczne kliniczne oraz dowody naukowe, uzasadniają finansowanie ze środków publicznych ocenianą technologię medyczną. W ramach analizy klinicznej odnaleziono jedno badanie randomizowane z grupą kontrolną w ramach wskazania gruźlica płuc wielolekooporna. Wnioskowany lek był stosowany w schemacie leczenia z innymi lekami, więc wnioskowanie na podstawie wyników jest utrudnione. W wyżej wymienionym badaniu nie odnotowano różnic istotnych statystycznie między grupą badaną i kontrolną w ramach: wyników leczenia, wyleczenia czy zakończenia leczenia. Analiza bezpieczeństwa wykazała różnicę istotną statystycznie w odniesieniu do częstotliwości działań niepożądanych, która w grupie badanej wyniosła 7,4%, natomiast w grupie kontrolnej 3,1%. Nie odnaleziono natomiast badań dotyczących wskazań mykobakteriozy płuc oraz dróg rodnych. Wytyczne kliniczne wskazują na możliwość stosowania ryfabutynej w gruźlicy płuc wielolekoopornej oraz mykobakteriozie płuc. Odnaleziono również jedną pozytywną rekomendację refundacyjną, odnoszącą się do substancji rifambutin w tej samej dawce co wnioskowana, lecz w innym produkcie leczniczym. Eksperti kliniczni, pozytywnie odnieśli się do stosowania wnioskowanej technologii lekowej we wskazaniach zawartych w zleceniu gruźlica wielolekooporna, mykobakterioza płuc i mykobakterioza dróg rodnych. Rekomendacja nr 49/2018 Prezesa AOTMiT z dnia 16 maja 2018 r. 2 Koszty leku w latach 2016 – styczeń 2018 w ramach importu docelowego, produktu leczniczego Mycobutin, wyniosły 160 409,28 zł i zostały sprowadzone dla łącznie 18 pacjentów. Z uwagi na brak danych o liczebności populacji docelowej nie było możliwe oszacowanie prognozowanych wydatków płatnika z tytułu wydawania zgody na refundację Mycobutin, ale na podstawie danych przekazanych przez Ministerstwo Zdrowia o liczbie wniosków na import docelowego leku można wnioskować, że jego finansowanie nie powinno stanowić istotnego obciążenia budżetu.</p>

Produkt Mycobutin nie był dotychczas przedmiotem oceny Agencji we wskazaniu mykobakterioza atypowa uogólniona.

5. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac Agencja wystąpiła łącznie do 7 ekspertów klinicznych z prośbą o przygotowanie opinii dotyczących stosowania wnioskowanych preparatów w analizowanym wskazaniu. Do momentu ukończenia pracy nad niniejszym raportem nie otrzymano opinii.

Produkt Mycobutin był przedmiotem oceny Agencji w roku 2013 we wskazaniach: mykobakterioza płuc, gruźlica wielolekooporna, płuc włóknisto-jamista powikłana Aspergilloma (raport nr AOTM-OT-431-19/2013) oraz w roku 2018 we wskazaniach gruźlica płuc wielolekooporna, mykobakterioza płuc, mykobakterioza dróg rodnych (raport nr OT.4311.13.2018). Łącznie w powyższych ocen otrzymano opinie od 6 ekspertów: [REDAKTOWANE], prof. dr hab. n. med. Ryszardy Chazan Konsultanta Wojewódzkiego ds. chorób płuc, prof. dr hab. n. med. Jerzego Kozielskiego Konsultanta Wojewódzkiego ds. chorób płuc, dr n. med. Roberta Kieszko Konsultanta Wojewódzkiego w dz. chorób płuc, dr hab. n. med. Marka Gogacza Konsultanta Wojewódzkiego w dz. położnictwa i ginekologii oraz prof. dr hab. n. med. Krzysztofa Czajkowskiego Konsultanta Krajowego w dz. ginekologii i położnictwa. Eksperci zgodnie wskazali, że finansowanie ryfabutyny ze środków publicznych jest zasadne u pacjentów z gruźlicą płuc wielolekooporna, mykobakteriozą płuc i mykobakteriozą dróg rodnych. W odniesieniu do gruźlicy wskazano na możliwość jej stosowania w przypadkach MDR-TB wywołanej przez prątki o zachowanej lekowrażliwości na ryfabutynę. W kontekście mykobakteriozy w otrzymanych opiniach wskazywano przede wszystkim, iż ryfabutyna powinna być dostępna wśród leków przeciwprątkowych do leczenia wybranych mykobakterioz – głównie MAC, a jej głównym wskazaniem jest leczenie mykobakteriozy u pacjentów z HIV.

6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dot. ocenianych technologii medycznych

6.1. Rekomendacje kliniczne dot. ocenianej technologii medycznej

W dniu 27.12.2023 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było odnalezienie wytycznych praktyki klinicznej dotyczących postępowania w gruźlicy płuc wielolekoopornej, mykobakteriozie płuc, dróg rodnych oraz atypowej uogólnionej opublikowanych od 2018 r.

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej przeszukano następujące źródła:

- American Thoracic Society (www.thoracic.org);
- European Respiratory Society (www.ersnet.org);
- Guidelines International Network (GIN; <http://www.g-i-n.net/>);
- Infectious Disease Society of America (www.idsociety.org);
- National Guideline Clearinghouse (NGC; <https://www.guideline.gov/>);
- National Health and Medical Research Council (NHMRC; <https://www.nhmrc.gov.au/>);
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE; <https://www.nice.org.uk/>);
- Polskie Towarzystwo Chorób Płuc (www.ptchp.org);
- Polskie Towarzystwo Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych (<http://www.pteilchz.org.pl/>);
- World Health Organization (<http://www.who.int/publications/guidelines/tuberculosis/en/>).

Ponadto korzystano z wyszukiwarki Google, wykorzystując hasła: guideline, gruźlica płuc wielolekooporna, multidrug-resistant tuberculosis oraz mykobakterioza, mycobacterial diseases.

Wyszukiwanie ograniczono do dokumentów polskich i najaktualniejszych dokumentów międzynarodowych.

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 3 rekomendacje dotyczące leczenia wielolekoopornej gruźlicy płuc (PTN AIDS 2023, ATS/CDC/ERS/IDSA 2019, WHO 2022 (z aktualizacją z 2023 r.)).

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 wypadku 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 ryfabutyny 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 przeciwtretrowirusowych i przeciwgruźliczych zwłaszcza ryfampicyny są powszechne w leczeniu pacjentów z HIV i gruźlicą. Ponieważ ryfampicyna (z możliwym wyjątkiem stosowania ryfabutyny) nie jest stosowana w ramach MDR-TB (ang. multi drug regime, wielolekowy schemat leczenia przeciwbakteryjnego) należy wziąć pod uwagę interakcję innych klas leków na gruźlicę z ART.

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 ryfabutyny.

W opracowaniu z 2018 r. uwzględniono wytyczne dotyczące leczenia MDR-TB 3 organizacji: Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc (PTChP 2013), WHO (WHO 2016), Canadian Tuberculosis Standards (CTS 2014A). W wytycznych PTChP 2013 wskazano wówczas, że RFB w przypadku leczenia gruźlicy, jest lekiem pierwszego rzutu i jest stosowana tylko w szczególnych sytuacjach np. u chorych na AIDS lub po przeszczepieniu narządów. W przypadku schematów leczenia gruźlicy odpornej na leki, RFB zastępuje ryfampicynę, w przypadku wystąpienia oporności na ryfampicynę, a zachowania wrażliwości na RFB. Wytyczne CTS 2014A zalecały (warunkowo)

w przypadku oporności na ryfampicynę zbadanie wrażliwości in vitro na RFB. Jeśli nie stwierdza się oporności krzyżowej, należy dodać RFB do leczenia. RFB jest tak samo skuteczny jak ryfampicyna w leczeniu gruźlicy lekowrażliwej, ale dane na temat jej stosowania w przypadku MDR-TB są ograniczone. Wytyczne WHO 2016 tak samo jak obecnie nie wymieniały ryfabutyny w leczeniu MDR-TB.

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 3 rekomendacje dotyczące leczenia mykobakterioz (PTN AIDS 2023, międzynarodowy konsensus członków ATS/ERS/ESCMID/IDSA 2022 oraz wytyczne ATS/ERS/ESCMID/IDSA 2020).

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 ryfabutyny, 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*.

Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej w analizowanym wskazaniu

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Gruźlica płuc wielolekooporna	
<p>PTN AIDS 2023 (Polska) Źródło finansowania: brak informacji Konflikt interesów: brak informacji</p>	<p>Wytyczne dotyczące leczenia gruźlicy wielolekoopornej u osób zakażonych HIV</p> <p>Wytyczne nie wymieniają możliwości stosowania rifampicyny, dla której alternatywnie można zastosować ryfabutynę w gruźlicy odpornej na rifampicynę (RR-TB), odpornej na rifampicynę i izoniazyd (MDR-TB), w gruźlicy spełniającej definicję MDR/RR-TB i fluorochinolony (Pre-XDR-TB) oraz w gruźlicy spełniającej definicję MDR/RR-TB i odpornej na fluorochinolony oraz co najmniej na jeden dodatkowy lek z grupy A (bedakilina lub linezolid) (XDR-TB).</p> <p>Gruźlica wielolekooporna – leczenie gruźlicy odpornej na izoniazyd a wrażliwej na rifampicynę (Hr-TB)</p> <ul style="list-style-type: none"> • zaleca się leczenie rifampicyną, etambutolem, pyrazynamidem i lewofloksacyną przez 6 miesięcy (lewofloksacyna jest preferowana głównie z powodu mniejszej ilości interakcji; w przypadku przeciwwskazań do lewofloksacyny można zastosować moksifloksacynę) • leczenie antyretrowirusowe powinno być rozpoczęte jak najszybciej (od początku leczenia przeciwprątkowego, niezależnie od wartości CD4) • w przypadku uzyskania informacji o oporności na izoniazyd już po rozpoczęciu typowej 4-lekowej terapii, należy zmodyfikować leczenie i wydłużyć je tak, aby terapia złożona z lewofloksacyną stosowana była 6 miesięcy. Jeśli informacja o oporności zostanie uzyskana później, pod koniec leczenia dwoma lekami (np. w piątym miesiącu terapii), decyzja o modyfikacji i przedłużeniu leczenia należy do lekarza prowadzącego • jeśli z jakiegoś powodu nie można zastosować fluorochinolonu (np. brak możliwości wykluczenia oporności na rifampicynę, podejrzenie lub potwierdzona oporność na lewofloksacynę, nietolerancja fluorochinolonów, wydłużony odcinek QT) – powinno się zastosować 6 miesięczną terapię rifampicyną, izoniazydem, pyrazynamidem i etambutolem. Nie jest zalecane zastąpienie lewofloksacyny jednym z leków stosowanym dotychczas • przy podejrzeniu dodatkowej oporności, zwłaszcza na pyrazynamid, dobór odpowiedniej terapii powinien być indywidualny dla danego pacjenta • stosowanie izoniazydu w dawkach wyższych niż obecnie zalecane (10-15 mg/kg) jest w trakcie badań – są dane wskazujące na skuteczność tego leku w przypadku niektórych stwierdzonych mutacji. Dopuszcza się leczenie izoniazydem w typowej dawce np. w przypadku dostępności jedynie preparatu łączącego izoniazyd z rifampicyną • brak jest wystarczających danych dotyczących leczenia gruźlicy pozapłucnej Hr-TB; rekomendowany wyżej schemat jest prawdopodobnie wystarczający, jednak konieczne jest indywidualne dopasowanie również co do czasu leczenia • wydłużenie terapii ponad 6 miesięcy można rozważyć u chorych z zaawansowanymi zmianami, wolno negatywnie wpływającymi na posiewy. Przy wydłużaniu leczenia należy powtórzyć testy określające oporność na rifampicynę, fluorochinolony i pyrazynamid. (...) <p>W wytycznych w rozdziale dotyczącym leczenia przeciwprątkowego w połączeniu z leczeniem antyretrowirusowym wskazano, że w wypadku rozpoczęcia tej terapii lub jej kontynuacji u pacjentów, u których</p>

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p>do rozpoznania gruźlicy doszło w trakcie stosowania cART, głównym problemem jest uwzględnienie interakcji między lekami i nakładanie się toksyczności obu form terapii. Alternatywnie do połączeń terapii z rifampicyną można zastosować ryfabutyne z zastosowaniem modyfikacji dawek.</p>
	Siła zaleceń: nie podano
<p>ATS/CDC/ ERS/IDSA 2019 (Świat)</p>	<p><u>Wytyczne dotyczą leczenia gruźlicy lekoopornej</u> <u>Zalecenia dotyczące wyboru skutecznego schematu leczenia MDR-TB i czasu trwania leczenia (zalecenia warunkowe, bardzo niska pewność dowodów):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • stosowanie co najmniej pięciu leków w fazie intensywnego leczenia i czterech leków w fazie kontynuacji leczenia; • czas trwania intensywnej fazy leczenia od 5 do 7 miesięcy po konwersji hodowli; • łączny czas trwania leczenia od 15 do 21 miesięcy po konwersji hodowli; • u pacjentów z pre-XDR-TB (ang. pre-extremely drug-resistant) i XDR-TB, którzy są podgrupami MDR-TB, całkowity czas leczenia od 15 do 24 miesięcy po konwersji hodowli. <p><u>Rekomendowany wybór leków doustnych w leczeniu MDR-TB (w kolejności siły zaleceń):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • włączenie do schematu leczenia fluorochinolonu późniejszej generacji (lewofloksacyna lub moksyflokscyna). (Silne zalecenie, niska pewność dowodów); • włączenie do schematu leczenia bedakiliny (Silne zalecenie, bardzo niska pewność dowodów). <p><u>Sugerowane włączenie do schematu leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • linezolidu, klofazyminy, cykloseryny (zalecenia warunkowe, bardzo niska pewność dowodów); • etambutolu tylko wtedy, gdy nie można połączyć innych, bardziej skutecznych leków, tak aby osiągnąć łącznie pięć leków w schemacie (zalecenia warunkowe, bardzo niska pewność dowodów); • pirazynamidu do schematu leczenia pacjentów z MDR-TB lub gruźlicą oporną na izoniazyd, ale bez oporności na pirazynamid (zalecenia warunkowe, bardzo niska pewność dowodów); • panel ekspertów niniejszych wytycznych nie był w stanie wydać zaleceń klinicznych dla delamanidu ze względu na brak odnalezienia odpowiedniej jakości danych. Zgodnie z warunkowym zaleceniem wytycznych WHO 2019, delamanid może być włączony do leczenia pacjentów z oporną na MDR/ryfampicyną (RR)-TB w wieku >3 lat leczonych dłuższymi schematami. • amikacyny lub streptomycyny, w przypadku potwierdzenia wrażliwości na nie (zalecenia warunkowe, bardzo niska pewność dowodów); • karbapenemów (zawsze należy stosować z amoksycyliną-kwasem klawulanowym) (zalecenia warunkowe, bardzo niska pewność dowodów). <p><u>Nie zaleca się stosowania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • amoksycyliny/kwasu klawulanowego, z wyjątkiem sytuacji, gdy pacjent otrzymuje karbapen, a konieczne jest włączenie kwasu klawulanowego (silne zalecenie, bardzo niska pewność dowodów); • makrolidów – azytromycyny i kларыtromycyny (silne zalecenie, bardzo niska pewność dowodów). • etionamidu/protionamidu, jeśli dostępne są bardziej skuteczne leki, aby stworzyć schemat z co najmniej pięcioma lekami (zalecenie warunkowe, bardzo niska pewność dowodów); • kwasu p-aminosalicylowego, jeśli dostępne są bardziej skuteczne leki, aby stworzyć schemat z co najmniej pięcioma lekami (zalecenie warunkowe, bardzo niska pewność dowodów); • kanamycyny lub kapreomycyny (zalecenie warunkowe, bardzo niska pewność dowodów). <p><u>Rekomendowany wybór leków doustnych w leczeniu gruźlicy opornej na izoniazyd</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • sugeruje się dodanie fluorochinolonów późniejszej generacji do 6-miesięcznego schematu, w którym podaje się codzienne rifampicynę, etambutol, pyrazynamid lekami (zalecenie warunkowe, bardzo niska pewność dowodów); • czas trwania terapii pyrazynamidem w powyższym schemacie może być skrócony do 2 mies. w wybranych przypadkach (zalecenie warunkowe, bardzo niska pewność dowodów). <p>W wytycznych zaznaczono, że interakcje leków przeciwretrowirusowych i przeciwgruźliczych zwłaszcza rifampicyny są powszechne w leczeniu pacjentów z HIV i gruźlicą. Ponieważ rifampicyna (z możliwym wyjątkiem stosowania ryfabutyiny) nie jest stosowana w ramach MDR-TB (ang. multi drug regime, wielolekowy schemat leczenia przeciwbakteryjnego) należy wziąć pod uwagę interakcję innych klas leków na gruźlicę z ART.</p> <p><u>Poziom i siła rekomendacji zostały oparte na skali GRADE:</u> <u>Poziom rekomendacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>silny:</i> Zdecydowana większość osób powinna otrzymać zalecany sposób postępowania. Przestrzeżenie tego zalecenia zgodnie z wytycznymi może być wykorzystane jako kryterium jakości lub wskaźnik skuteczności. • <i>Warunkowy:</i> Należy wybrać metodę dostosowaną do pacjenta. Lekarze mogą poświęcać więcej czasu ze względu na dostosowanie terapii do pacjenta podejmowanie decyzji może być dłuższe.

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>bardzo niska: rzeczywisty efekt prawdopodobnie znacznie różni się od efektu szacowanego;</i> • <i>niska: prawdziwy efekt może znacznie różnić się od oszacowanego efektu;</i> • <i>umiarkowana: autorzy uważają, że rzeczywisty efekt jest prawdopodobnie zbliżony do oszacowanego efektu;</i> • <i>wysoka: autorzy mają dużą pewność, że rzeczywisty efekt jest podobny do oszacowanego efektu.</i>
<p>WHO 2022 (dodatkowa aktualizacja - 2023 r.) (Świat)</p>	<p><u>Dokument stanowi skonsolidowane wytyczne WHO dotyczące leczenia gruźlicy wielolekoopornej:</u></p> <p>6-miesięczny schemat z zastosowaniem bedakiliny, pretomanidy, linezolidu i maksyflokscyny (BPaLM) u pacjentów z MDR/RR-TB i pre-XDR-TB.</p> <ul style="list-style-type: none"> • WHO sugeruje zastosowanie 6-miesięcznego schematu leczenia z podawaniem bedakiliny, pretomanidy, linezolidu (600 mg) i maksyflokscyny (BPaLM) u pacjentów z MDR/RR-TB i pre-XDR-TB zamiast 9 miesięcznej lub dłuższej (18 mies.) terapii (rekomendacja warunkowa, bardzo niska pewność oszacowań efektu); <p>9-miesięczny schemat leczenia MDR/RR-TB lekami doustnymi</p> <ul style="list-style-type: none"> • WHO sugeruje zastosowanie 9 miesięcznej terapii zamiast dłuższej (18 mies.) u pacjentów, u których wykluczono oporność na fluorochinolony. Dłuższa terapia pozostaje opcjonalna w niektórych sytuacjach. (rekomendacja warunkowa, bardzo niska pewność oszacowań efektu). <p>Dłuższe schematy leczenia MDR/RR-TB</p> <ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów z MDR/RR-TB stosujących dłuższe schematy leczenia należy uwzględnić wszystkie trzy leki z grupy A (lewofloksacyna lub moksyflokscyna, bedakilina i linezolid); i co najmniej jeden lek z grupy B (klofazymina i cykloseryna lub teryzyd), aby rozpocząć leczenie od co najmniej czterech leków przeciwgruźliczych, które są prawdopodobnie skuteczne. Co najmniej 3 leki powinny być włączone do końca leczenia, jeśli leczenie bedakilina zostało przerwane. Jeżeli stosuje się tylko jedną lub dwie substancje z grupy A, należy uwzględnić obie substancje z grupy B. Jeżeli schemat nie może zostać stworzony z leków wyłącznie z grupy A i B, należy uzupełnić schemat dodając leki z grupy C (etambutol, delamanid, pirazyamid, cylastatyna+imipenem lub meropenem, amikacyna (lub streptomycyna), etionamid lub protionamid oraz kwas p-aminosalicylowy). (Rekomendacja warunkowa, bardzo niska pewność oszacowań efektu); • Kanamycyny i kapreomycyny nie należy włączać do leczenia pacjentów z MDR/RR-TB stosujących dłuższe schematy leczenia. (Rekomendacja warunkowa, bardzo niska pewność oszacowań efektu); • Lewofloksacynę lub moksyflokscynę należy włączyć do leczenia pacjentów z MDR/RR-TB stosujących dłuższe schematy leczenia. (Silna rekomendacja, umiarkowana pewność oszacowań efektu); • Bedakilinę należy włączyć do dłuższych schematów leczenia gruźlicy wielolekoopornej (MDR-TB) u pacjentów w wieku 18 lat lub starszych. (Silna rekomendacja, umiarkowana pewność oszacowań efektu); • Bedakilinę można również włączyć do dłuższych schematów MDR-TB u pacjentów w wieku 6–17 lat. (Rekomendacja warunkowa, bardzo niska pewność oszacowań efektu); • Linezolid należy włączyć do leczenia pacjentów z MDR/RR-TB stosujących dłuższe schematy leczenia. (Silna rekomendacja, umiarkowana pewność oszacowań efektu); • Klofazyminę i cykloserynę lub teryzyd można włączyć do leczenia pacjentów z MDR/RR-TB stosujących dłuższe schematy leczenia. (Rekomendacja warunkowa, bardzo niska pewność oszacowań efektu); • Etambutol można włączyć do leczenia pacjentów z MDR/RR-TB stosujących dłuższe schematy leczenia. (Rekomendacja warunkowa, bardzo niska pewność oszacowań efektu); • Delamanid można włączyć do dłuższych schematów leczenia MDR/RR-TB u pacjentów w wieku 3 lat lub więcej. (Rekomendacja warunkowa, umiarkowana pewność oszacowań efektu); • Pirazyamid można włączyć do leczenia pacjentów z MDR/RR-TB stosujących dłuższe schematy leczenia. (Rekomendacja warunkowa, bardzo niska pewność oszacowań efektu); • Cylastatyna+imipenem lub meropenem można włączyć do leczenia pacjentów z MDR/RR-TB stosujących dłuższe schematy leczenia. (Rekomendacja warunkowa, bardzo niska pewność oszacowań efektu); • Amikacynę można włączyć do leczenia pacjentów z MDR/RR-TB w wieku 18 lat lub starszych, stosujących dłuższe schematy leczenia, jeśli wykazano wrażliwość oraz można zapewnić odpowiednie środki monitorowania działań niepożądanych. Jeśli amikacyna nie jest dostępna, streptomycyna może zastąpić amikacynę na tych samych zasadach. (Rekomendacja warunkowa, bardzo niska pewność oszacowań efektu); • Etionamid lub protionamid można włączyć do leczenia pacjentów z MDR/RR-TB stosujących dłuższe schematy leczenia tylko wtedy, gdy nie stosuje się bedakiliny, linezolidu, klofazyminy lub delamanidu lub jeśli nie są możliwe lepsze opcje stworzenia schematu. (Rekomendacja warunkowa przeciwko stosowaniu, bardzo niska pewność oszacowania efektu); • Kwas p-aminosalicylowy można włączyć do leczenia pacjentów z MDR/RR-TB stosujących dłuższe schematy leczenia tylko wtedy, gdy nie stosuje się bedakiliny, linezolidu, klofazyminy lub delamanidu lub jeśli nie są możliwe lepsze opcje doboru schematu leczenia. (Rekomendacja warunkowa niestosowania, bardzo niska pewność oszacowania efektu); • Nie należy włączać kwasu klawulanowego do leczenia pacjentów z MDR/RR-TB stosujących dłuższe schematy leczenia. (Silna rekomendacja przeciwko stosowaniu, niska pewność oszacowania efektu);

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów z MDR/RR-TB stosujących dłuższe schematy leczenia sugerowany jest całkowity czas trwania leczenia wynoszący 18–20 miesięcy; czas trwania może być modyfikowany w zależności od odpowiedzi pacjenta na leczenie. (Rekomendacja warunkowa, bardzo niska pewność oszacowań efektu); • U pacjentów z MDR/RR-TB stosujących dłuższe schematy leczenia sugerowany jest czas trwania leczenia 15-17 miesięcy po konwersji kultury u większości pacjentów; czas trwania może być modyfikowany w zależności od odpowiedzi pacjenta na terapię. (Rekomendacja warunkowa, bardzo niska pewność oszacowań efektu); • U pacjentów z MDR/RR-TB stosujących dłuższe schematy leczenia zawierające amikacynę lub streptomycynę, sugeruje się intensywną fazę trwającą 6–7 miesięcy; czas trwania może być modyfikowany w zależności od odpowiedzi pacjenta na leczenie. (Rekomendacja warunkowa, bardzo niska pewność oszacowań efektu). <p>Schemat leczenia gruźlicy wrażliwej na rifampicynę i odpornej na izoniazyd</p> <ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów z potwierdzonym zakażeniem wrażliwym na rifampicynę i opornym na izoniazyd zaleca się terapię z zastosowaniem rifampicyny, etambutolu, pirazynamidu i lewofloksacyliny przez 6-mies. (Rekomendacja warunkowa, bardzo niska pewność oszacowań efektu). • U pacjentów z potwierdzonym zakażeniem wrażliwym na rifampicynę i opornym na izoniazyd zaleca się dodanie do schematu leczenia streptomycyny lub innych leków podawanych w iniekcji (Rekomendacja warunkowa, bardzo niska pewność oszacowań efektu). <p><u>Poziom rekomendacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • silny (rekomendacja stosowana przez większość osób); • warunkowy (większość osób chce ją stosować, ale mogą potrzebować dodatkowej konsultacji z personelem medycznym). <p><u>Siła rekomendacji</u> (pewność oszacowań efektu): polega na ocena stopnia, w jakim możemy być pewni, że oszacowanie skutków jest prawidłowe. Może być:</p> <ul style="list-style-type: none"> • bardzo niska; • niska; • umiarkowana; • wysoka.
Mykobakterioza	
<p>PTN AIDS 2023 (Polska)</p> <p>Źródło finansowania: brak informacji</p> <p>Konflikt interesów: brak informacji</p>	<p>Wytyczne dotyczące leczenia mykobakterioz u osób zakażonych HIV</p> <p>Zakażenie <i>Mycobacterium avium complex</i></p> <p>Leczenie zakażenia MAC polega na stosowaniu co najmniej dwulekowej terapii; zmniejsza to ryzyko rozwoju lekooporności. Podstawowy zestaw składa się z makrolidu (klarytro- bądź azytromycyny) w połączeniu z ETB. Stan kliniczny chorego może skłaniać do dołączenia kolejnych leków – RFB i/lub fluorochinolonu i/lub amikacyny i/lub linezolidu. Zwiększenie liczby stosowanych leków przeciwpłatkowych konieczne jest zwłaszcza w sytuacjach, w których niemożliwe jest włączenie cART. Ze względu na narastającą oporność na klarytromycynę należy dążyć do wykonania testów lekooporności.</p> <p>Zalecane dawki leków to:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Klarytromycyna 2x dziennie po 500 mg. Stosowanie dawek klarytromycyny wyższych od 1000 mg/dobę związane było z wyższą śmiertelnością. 2. Azytromycyna 1x dziennie 500 mg. Stosowanie azytromycyny powinno być preferowane w wypadku wystąpienia (bądź wysokiego ryzyka) interakcji klarytromycyny z innymi stosowanymi lekami. 3. ETB 15 mg/kg m.c./dobę 4. RFB 300 mg/dobę. UWAGA! Konieczna modyfikacja dawki, jeśli pacjent jednocześnie otrzymuje PI/r lub EFV. 5. Lewofloksacylina 2x 250 mg lub moksifloksacylina 400 mg/dobę 6. Amikacyna 10-15 mg/kg m.c. 1x dziennie. <p>(...)</p> <p>Brak jest jednoznacznych zaleceń dotyczących sposobu i czasu leczenia zmian zlokalizowanych.</p> <p>Czas leczenia uogólnionego zakażenia MAC nie powinien być krótszy od 12 miesięcy.</p> <p>Zakażenie <i>Mycobacterium kansasii</i></p> <p>Leczenie zakażeń <i>M. kansasii</i> polega na terapii trójlekowej. Osią tej terapii są rifampicyny (RMP lub RFB) – przy ich stosowaniu ryzyko niepowodzenia leczenia wynosi ok. 1%, a późnych nawrotów <1%. Terapia trójlekowa powinna ponadto obejmować izoniazyd (z witaminą B6) i etambutol lub makrolid (klarytromycyna lub azytromycyna). W przypadku <i>M. kansasii</i> oporność na INH i SM stwierdzana często w badaniach in vitro, nie znajduje potwierdzenia w obserwacji klinicznej – surowicze stężenia tych leków są wyższe niż stosowane w testach lekowrażliwości.</p> <p>Zalecane schematy terapeutyczne (leczenie powinno trwać 12 miesięcy od pierwszego ujemnego posiewu, zwykle trwa 18-24 miesiące):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. RMP 1x 10 mg/kg (max 600 mg) (lub RFB 1x 300 mg) + INH 1x 5 mg/kg (max 300 mg) + etambutol 1x 15-20 mg/kg 2. RMP 1x 10 mg/kg (max 600 mg) (lub RFB 1x 300 mg) + etambutol 1x 15-20 mg/kg + klarytromycyna 2x 500 mg

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje																																			
	3. w przypadku oporności na RIF stosuje się schematy min. 3-lekowe zawierające zwykle makrolid (klarytro lub azytromycynę) + moksyfloksacynę + etambutol + sulfametoksazol lub streptomycynę (wybór leków zależy od wyniku testu lekooporności).																																			
	Siła zaleceń: nie podano																																			
<p>Konsensus 2022 (międzynarodowe) Panel członków ATS, ERS, ESCMID i komitet ds. wytycznych IDSA <u>Źródło finansowania:</u> brak informacji <u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów</p>	<p>Leczenie chorób płuc spowodowanych przez mniej powszechne gatunki prątków niegruźliczych (NTM): <i>Mycobacterium chelonae</i>, <i>Mycobacterium fortuitum</i>, <i>Mycobacterium genavense</i>, <i>Mycobacterium goodnae</i>, <i>Mycobacterium malmoense</i>, <i>Mycobacterium simiae</i>, and <i>Mycobacterium szulgai</i>.</p> <p>Przy wyborze schematu leczenia należy kierować się wynikami badań wrażliwości na leki przeciwprątkowe, chociaż w przypadku niektórych gatunków powodujących NTM-PD, tj. <i>M genavense</i> i <i>M simiae</i> – korelacja między działaniem przeciwprątkowym w badaniu lekowrażliwości a uzyskanymi rezultatami leczenia może być słaba.</p> <p>Tabela 1. Schematy leczenia dla gatunków szybko- i wolnorosnących (<i>M chelonae</i> i <i>M fortuitum</i>) i wolnorosnących (pozostałe)</p>																																			
<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="400 656 596 696">Liczba leków</th> <th data-bbox="596 656 938 696">Leki*</th> <th data-bbox="938 656 1091 696">Czas terapii</th> <th data-bbox="1091 656 1461 696">Komentarz</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4" data-bbox="400 696 1461 741" style="text-align: center;"><i>M chelonae</i></td> </tr> <tr> <td data-bbox="400 741 596 1093">Faza początkowa ≥3 Faza kontynuacji ≥2</td> <td data-bbox="596 741 938 1093">Azytromycyna (1x dziennie) lub klarytromycyna (2x dziennie); toqramycyna dożylnie (1x dziennie lub 3x w tygodniu); imipenem z cylastatyną (2-3 razy dziennie); moksyfloksacyna (1x dziennie) lub lewofloksacyna (1x dziennie), lub cyprofloksacyna (2x dziennie); linezolid (1x dziennie); klofazamina (1x dziennie)</td> <td data-bbox="938 741 1091 1093">12 miesięcy od momentu zmiany wyniku posiewu na negatywny</td> <td data-bbox="1091 741 1461 1093">Bardzo niski poziom dowodów; należy przestrzec pacjentów przed stosowaniem aminoglikozydów z uwagi na ich ototoksyczność i nefrotoksyczność</td> </tr> <tr> <td colspan="4" data-bbox="400 1093 1461 1137" style="text-align: center;"><i>M fortuitum</i></td> </tr> <tr> <td data-bbox="400 1137 596 1518">Faza początkowa ≥3 Faza kontynuacji ≥2</td> <td data-bbox="596 1137 938 1518">moksyfloksacyna (1x dziennie) lub lewofloksacyna (1x dziennie), lub cyprofloksacyna (2x dziennie); amikacyna dożylnie (1x dziennie lub 3x w tygodniu); imipenem-cylastatyna (2-3 dziennie); cefoksytyna (2-3 dziennie); linezolid (1x dziennie); kotrimoksazol (2x dziennie); (klofazamina [1x dziennie]); (doksycyklina [2x dziennie])</td> <td data-bbox="938 1137 1091 1518">12 miesięcy od momentu zmiany wyniku posiewu na negatywny</td> <td data-bbox="1091 1137 1461 1518">Bardzo niski poziom dowodów; należy przestrzec pacjentów przed stosowaniem aminoglikozydów z uwagi na ich ototoksyczność i nefrotoksyczność, fluorochinolony są prawdopodobnie najskuteczniejszą opcją.</td> </tr> <tr> <td colspan="4" data-bbox="400 1518 1461 1563" style="text-align: center;"><i>M genavense</i></td> </tr> <tr> <td data-bbox="400 1563 596 1839">≥3</td> <td data-bbox="596 1563 938 1839">Azytromycyna (1x dziennie) lub (klarytromycyna [2x dziennie]); ryfampicyna (1x dziennie) (alternatywą jest ryfabutyna); etambutol (1x dziennie); (moksyfloksacyna [1x dziennie]); (klofazamina [1x dziennie]); (amikacyna dożylnie [1x dziennie])</td> <td data-bbox="938 1563 1091 1839">12 miesięcy od momentu zmiany wyniku posiewu na negatywny</td> <td data-bbox="1091 1563 1461 1839">Bardzo niski poziom dowodów; w przypadku nietolerancji lub lekooporności na makrolidy, ryfampicynę lub etambutol można zastosować moksyfloksacynę lub amikacynę</td> </tr> <tr> <td colspan="4" data-bbox="400 1839 1461 1883" style="text-align: center;"><i>M malmoense</i></td> </tr> <tr> <td data-bbox="400 1883 596 2047">≥3</td> <td data-bbox="596 1883 938 2047">Azytromycyna (1x dziennie) lub (klarytromycyna [2x dziennie]); ryfampicyna (1x dziennie) (alternatywą jest ryfabutyna); etambutol (1x dziennie);</td> <td data-bbox="938 1883 1091 2047">12 miesięcy od momentu zmiany wyniku posiewu na negatywny</td> <td data-bbox="1091 1883 1461 2047">Niski poziom dowodów; w przypadku nietolerancji lub lekooporności na makrolidy, ryfampicynę lub etambutol można zastosować moksyfloksacynę lub klofazaminę; w przypadku</td> </tr> </tbody> </table>	Liczba leków	Leki*	Czas terapii	Komentarz	<i>M chelonae</i>				Faza początkowa ≥3 Faza kontynuacji ≥2	Azytromycyna (1x dziennie) lub klarytromycyna (2x dziennie); toqramycyna dożylnie (1x dziennie lub 3x w tygodniu); imipenem z cylastatyną (2-3 razy dziennie); moksyfloksacyna (1x dziennie) lub lewofloksacyna (1x dziennie), lub cyprofloksacyna (2x dziennie); linezolid (1x dziennie); klofazamina (1x dziennie)	12 miesięcy od momentu zmiany wyniku posiewu na negatywny	Bardzo niski poziom dowodów; należy przestrzec pacjentów przed stosowaniem aminoglikozydów z uwagi na ich ototoksyczność i nefrotoksyczność	<i>M fortuitum</i>				Faza początkowa ≥3 Faza kontynuacji ≥2	moksyfloksacyna (1x dziennie) lub lewofloksacyna (1x dziennie), lub cyprofloksacyna (2x dziennie); amikacyna dożylnie (1x dziennie lub 3x w tygodniu); imipenem-cylastatyna (2-3 dziennie); cefoksytyna (2-3 dziennie); linezolid (1x dziennie); kotrimoksazol (2x dziennie); (klofazamina [1x dziennie]); (doksycyklina [2x dziennie])	12 miesięcy od momentu zmiany wyniku posiewu na negatywny	Bardzo niski poziom dowodów; należy przestrzec pacjentów przed stosowaniem aminoglikozydów z uwagi na ich ototoksyczność i nefrotoksyczność, fluorochinolony są prawdopodobnie najskuteczniejszą opcją.	<i>M genavense</i>				≥3	Azytromycyna (1x dziennie) lub (klarytromycyna [2x dziennie]); ryfampicyna (1x dziennie) (alternatywą jest ryfabutyna); etambutol (1x dziennie); (moksyfloksacyna [1x dziennie]); (klofazamina [1x dziennie]); (amikacyna dożylnie [1x dziennie])	12 miesięcy od momentu zmiany wyniku posiewu na negatywny	Bardzo niski poziom dowodów; w przypadku nietolerancji lub lekooporności na makrolidy, ryfampicynę lub etambutol można zastosować moksyfloksacynę lub amikacynę	<i>M malmoense</i>				≥3	Azytromycyna (1x dziennie) lub (klarytromycyna [2x dziennie]); ryfampicyna (1x dziennie) (alternatywą jest ryfabutyna); etambutol (1x dziennie);	12 miesięcy od momentu zmiany wyniku posiewu na negatywny	Niski poziom dowodów; w przypadku nietolerancji lub lekooporności na makrolidy, ryfampicynę lub etambutol można zastosować moksyfloksacynę lub klofazaminę; w przypadku
Liczba leków	Leki*	Czas terapii	Komentarz																																	
<i>M chelonae</i>																																				
Faza początkowa ≥3 Faza kontynuacji ≥2	Azytromycyna (1x dziennie) lub klarytromycyna (2x dziennie); toqramycyna dożylnie (1x dziennie lub 3x w tygodniu); imipenem z cylastatyną (2-3 razy dziennie); moksyfloksacyna (1x dziennie) lub lewofloksacyna (1x dziennie), lub cyprofloksacyna (2x dziennie); linezolid (1x dziennie); klofazamina (1x dziennie)	12 miesięcy od momentu zmiany wyniku posiewu na negatywny	Bardzo niski poziom dowodów; należy przestrzec pacjentów przed stosowaniem aminoglikozydów z uwagi na ich ototoksyczność i nefrotoksyczność																																	
<i>M fortuitum</i>																																				
Faza początkowa ≥3 Faza kontynuacji ≥2	moksyfloksacyna (1x dziennie) lub lewofloksacyna (1x dziennie), lub cyprofloksacyna (2x dziennie); amikacyna dożylnie (1x dziennie lub 3x w tygodniu); imipenem-cylastatyna (2-3 dziennie); cefoksytyna (2-3 dziennie); linezolid (1x dziennie); kotrimoksazol (2x dziennie); (klofazamina [1x dziennie]); (doksycyklina [2x dziennie])	12 miesięcy od momentu zmiany wyniku posiewu na negatywny	Bardzo niski poziom dowodów; należy przestrzec pacjentów przed stosowaniem aminoglikozydów z uwagi na ich ototoksyczność i nefrotoksyczność, fluorochinolony są prawdopodobnie najskuteczniejszą opcją.																																	
<i>M genavense</i>																																				
≥3	Azytromycyna (1x dziennie) lub (klarytromycyna [2x dziennie]); ryfampicyna (1x dziennie) (alternatywą jest ryfabutyna); etambutol (1x dziennie); (moksyfloksacyna [1x dziennie]); (klofazamina [1x dziennie]); (amikacyna dożylnie [1x dziennie])	12 miesięcy od momentu zmiany wyniku posiewu na negatywny	Bardzo niski poziom dowodów; w przypadku nietolerancji lub lekooporności na makrolidy, ryfampicynę lub etambutol można zastosować moksyfloksacynę lub amikacynę																																	
<i>M malmoense</i>																																				
≥3	Azytromycyna (1x dziennie) lub (klarytromycyna [2x dziennie]); ryfampicyna (1x dziennie) (alternatywą jest ryfabutyna); etambutol (1x dziennie);	12 miesięcy od momentu zmiany wyniku posiewu na negatywny	Niski poziom dowodów; w przypadku nietolerancji lub lekooporności na makrolidy, ryfampicynę lub etambutol można zastosować moksyfloksacynę lub klofazaminę; w przypadku																																	

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje			
		amikacyjna dożylnie (1x dziennie lub 3x w tygodniu); (moksyflokscyna [1x dziennie]); (klofazymina [1x dziennie])		zakażenia ze zmianami jamistymi lub ciężkiej postaci choroby należy dodać amikację; zachować ostrożność u pacjentów stosujących aminoglikozydy z uwagi na ich ototoksyczność i nefrotoksyczność
	M szulgai			
	≥3	Azytromycyna (1x dziennie) lub (klarytromycyna [2x dziennie]); ryfampicyna (1x dziennie) (alternatywa jest ryfabutyna); etambutol (1x dziennie); (moksyflokscyna [1x dziennie]); (klofazymina [1x dziennie]); (amikacyjna dożylnie [1x dziennie lub 3x na tydzień])	12 miesięcy lub 12 miesięcy od momentu zmiany wyniku posiewu na negatywny, jeśli nie można zastosować leczenia makrolidem, rifamycyną lub etambutolem	Bardzo niski poziom dowodów; w przypadku nietolerancji lub lekooporności na makrolidy, ryfampicynę lub etambutol można zastosować fluorochinolony (moksyflokscyna lub lewoflokscyna), klofazyminę lub aminoglikozydy (streptomycyna lub amikacyjna); zachować ostrożność u pacjentów stosujących aminoglikozydy z uwagi na ich ototoksyczność i nefrotoksyczność
	M simiae			
	≥3	Azytromycyna lub (klarytromycyna); Moksyflokscyna (1x dziennie); kotrimoksazol (2x dziennie); klofazymina (1x dziennie); (amikacyjna dożylnie [1x dziennie lub 3x w tygodniu])	12 miesięcy od momentu zmiany wyniku posiewu na negatywny	Bardzo niski poziom dowodów; w przypadku zakażenia ze zmianami jamistymi lub ciężkiej postaci choroby należy dodać amikację; możliwe połączenia obejmują azytromycynę, moksyflokscynę i kotrimoksazol; azytromycynę, klofazyminę i amikację; lub azytromycynę i moksyflokscynę w połączeniu z jednym lub dwoma dodatkowymi lekami (w oparciu o wyniki badań wrażliwości), przy czym najbardziej odpowiednimi opcjami są klofazymina i amikacyjna
	M gordonae			
	Nie dotyczy			
* Opcje niepreferowane				
Siła zaleceń i jakość dowodów				
Gatunek	Jakość dowodów	Siła zaleceń	Rodzaj dowodów	
M chelonae	bardzo niska	warunkowa	Opisy przypadków i serie przypadków; brak badań randomizowanych	
M fortuitum	bardzo niska			
M genavense	bardzo niska			
M gordonae	bardzo niska			
M malmoense	Niska			
M simiae	bardzo niska		Randomizowane badania (n=2), z których jedno obejmowało schemat oparty na makrolidach, retrospektywne kohorty (n=3)	
M szulgai	bardzo niska		Opisy przypadków i serie przypadków; brak badań randomizowanych	
ATS/ERS/ ESCMID/IDSA 2020	Leczenie niegruźliczych prątkowych chorób płuc u dorosłych – mykobakteriozy wywołane przez najczęstsze patogeny NTM, takie jak <i>Mycobacterium avium complex</i>, <i>Mycobacterium kansasii</i>, <i>Mycobacterium xenopi</i>, <i>Mycobacterium abscessus</i>. 1. Leczenie zakażeń NTM			

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje																																
<p>(Świat)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> ATS/ERS/ESCMID/IDSA</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów</p>	<ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów z chorobą płuc wywołaną przez prątki niegruźlicze zaleca się podjęcie leczenia zamiast obserwacji, zwłaszcza w przypadku obecności kwasoodpornych pałeczek w rozmazie płwociny i/lub choroby ze zmianami jamistymi (rekomendacja warunkowa, bardzo niska pewność w oszacowaniach efektu). • W przypadku pacjentów z zakażeniem MAC (<i>Mycobacterium avium complex</i>) sugerowana jest terapia oparta na określeniu wrażliwości patogenu na makrolidy i amikacynę zamiast terapii empirycznej (rekomendacja warunkowa, bardzo niska pewność w oszacowaniach efektu). • W przypadku pacjentów z zakażeniem <i>M. kansasii</i> sugerowana jest terapia oparta na określeniu wrażliwości patogenu na ryfampicynę zamiast terapii empirycznej (rekomendacja warunkowa, bardzo niska pewność w oszacowaniach efektu). • W przypadku pacjentów z zakażeniem <i>M. xenopi</i> uznano, że nie ma wystarczających dowodów, aby wydać zalecenie za lub przeciw leczeniu opartemu na wrażliwości. • W przypadku pacjentów z zakażeniem <i>M. abscessus</i> sugerowana jest terapia oparta na określeniu wrażliwości patogenu na makrolidy i amikacynę zamiast terapii empirycznej (rekomendacja warunkowa, bardzo niska pewność w oszacowaniach efektu). <p>2. Rekomendacje odnośnie do zakażeń MAC</p> <ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów z zakażeniem MAC wrażliwymi na makrolidy zaleca się trójlekowy schemat leczenia obejmujący makrolid zamiast trójleckowego schematu bez makrolidu. (silna rekomendacja, bardzo niska pewność w oszacowaniach efektu). • U pacjentów z nowo zdiagnozowanym zakażeniem MAC wrażliwym na makrolidy sugeruje się bardziej zastosowanie schematu opartego na azytromycynie niż schematu opartego na klarytromycynie. (rekomendacja warunkowa, bardzo niska pewność w oszacowaniach efektu). • W przypadku pacjentów ze zmianami jamistymi, zaawansowanymi i ciężkimi rozstrzeniami oskrzeli lub zakażonych MAC opornymi na makrolidy, sugeruje się stosowanie w terapii początkowej amikacyny lub streptomycyny w postaciach pozajelitowych (rekomendacja warunkowa, umiarkowana pewność w oszacowaniach efektu). • Wziewne postaci amikacyny, w tym forma liposomalna (ang. amikacin liposome inhalation suspension – ALIS) nie są zalecane do stosowania u pacjentów z zakażeniem MAC rozpoczynających leczenie (rekomendacja warunkowa, bardzo niska pewność w oszacowaniach efektu). • U pacjentów z nowo rozpoznaną chorobą płuc MAC nie sugeruje się stosowania wziewnej amikacyny (postać pozajelitowa) ani postaci liposomalnej amikacyny (ALIS) jako składowej początkowego schematu leczenia (rekomendacja warunkowa, bardzo niska pewność w oszacowaniach efektu). • Dołączenie ALIS (zamiast wyłącznie standardowego schematu leków doustnych) do schematu leczenia zalecane jest w przypadku pacjentów, u których efektów nie przyniosła stosowana przez co najmniej 6 miesięcy zgodna z wytycznymi terapia (silna rekomendacja, umiarkowana pewność w oszacowaniach efektu). • U pacjentów z zakażeniem MAC wrażliwymi na makrolidy sugeruje się stosowanie trójleckowego schematu leczenia (zawierającego makrolid i etambutol) zamiast schematu dwulekowego (złożonego z makrolidu i etambutolu) (rekomendacja warunkowa, bardzo niska pewność w oszacowaniach efektu). <p>Tabela 1. Rekomendowane schematy leczenia w zakażeniach <i>M. avium complex</i>, <i>M. kansasii</i>, i <i>M. xenopi</i></p> <table border="1" data-bbox="411 1317 1441 2020"> <thead> <tr> <th data-bbox="411 1317 675 1384">Postać choroby</th> <th data-bbox="675 1317 767 1384">Liczba leków</th> <th data-bbox="767 1317 1166 1384">Zalecany schemat lekowy[^]</th> <th data-bbox="1166 1317 1441 1384">Częstotliwość dawkowania</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4" data-bbox="411 1384 1441 1429" style="text-align: center;"><i>M. avium complex</i></td> </tr> <tr> <td data-bbox="411 1429 675 1529">Ze zmianami guzkowymi, z rozstrzeniami oskrzeli</td> <td data-bbox="675 1429 767 1529">3</td> <td data-bbox="767 1429 1166 1529">Azytromycyna (lub klarytromycyna) Ryfampicyna (lub ryfabutyna) Etambutol</td> <td data-bbox="1166 1429 1441 1529">3 razy w tygodniu</td> </tr> <tr> <td data-bbox="411 1529 675 1671">Ze zmianami jamistymi</td> <td data-bbox="675 1529 767 1671">≥3</td> <td data-bbox="767 1529 1166 1671">Azytromycyna (lub klarytromycyna) Ryfampicyna (lub ryfabutyna) Etambutol Amikacyna i.v (lub streptomycyna)**</td> <td data-bbox="1166 1529 1441 1671">Codziennie (lub 3 razy w tygodniu w przypadku stosowania z aminoglikozydem)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="411 1671 675 1834">Oporna*</td> <td data-bbox="675 1671 767 1834">≥4</td> <td data-bbox="767 1671 1166 1834">Azytromycyna (lub klarytromycyna) Ryfampicyna (lub ryfabutyna) Etambutol ALIS (lub amikacyna i.v lub streptomycyna)**</td> <td data-bbox="1166 1671 1441 1834">Codziennie (lub 3 razy w tygodniu w przypadku stosowania z aminoglikozydem)</td> </tr> <tr> <td colspan="4" data-bbox="411 1834 1441 1879" style="text-align: center;"><i>M. kansasii</i></td> </tr> <tr> <td data-bbox="411 1879 675 1980">-</td> <td data-bbox="675 1879 767 1980">3</td> <td data-bbox="767 1879 1166 1980">Azytromycyna (lub klarytromycyna) Ryfampicyna (lub ryfabutyna) Etambutol</td> <td data-bbox="1166 1879 1441 1980">Codziennie</td> </tr> <tr> <td data-bbox="411 1980 675 2020">-</td> <td data-bbox="675 1980 767 2020">3</td> <td data-bbox="767 1980 1166 2020">Azytromycyna (lub klarytromycyna)</td> <td data-bbox="1166 1980 1441 2020">3 razy w tygodniu</td> </tr> </tbody> </table>	Postać choroby	Liczba leków	Zalecany schemat lekowy [^]	Częstotliwość dawkowania	<i>M. avium complex</i>				Ze zmianami guzkowymi, z rozstrzeniami oskrzeli	3	Azytromycyna (lub klarytromycyna) Ryfampicyna (lub ryfabutyna) Etambutol	3 razy w tygodniu	Ze zmianami jamistymi	≥3	Azytromycyna (lub klarytromycyna) Ryfampicyna (lub ryfabutyna) Etambutol Amikacyna i.v (lub streptomycyna)**	Codziennie (lub 3 razy w tygodniu w przypadku stosowania z aminoglikozydem)	Oporna*	≥4	Azytromycyna (lub klarytromycyna) Ryfampicyna (lub ryfabutyna) Etambutol ALIS (lub amikacyna i.v lub streptomycyna)**	Codziennie (lub 3 razy w tygodniu w przypadku stosowania z aminoglikozydem)	<i>M. kansasii</i>				-	3	Azytromycyna (lub klarytromycyna) Ryfampicyna (lub ryfabutyna) Etambutol	Codziennie	-	3	Azytromycyna (lub klarytromycyna)	3 razy w tygodniu
Postać choroby	Liczba leków	Zalecany schemat lekowy [^]	Częstotliwość dawkowania																														
<i>M. avium complex</i>																																	
Ze zmianami guzkowymi, z rozstrzeniami oskrzeli	3	Azytromycyna (lub klarytromycyna) Ryfampicyna (lub ryfabutyna) Etambutol	3 razy w tygodniu																														
Ze zmianami jamistymi	≥3	Azytromycyna (lub klarytromycyna) Ryfampicyna (lub ryfabutyna) Etambutol Amikacyna i.v (lub streptomycyna)**	Codziennie (lub 3 razy w tygodniu w przypadku stosowania z aminoglikozydem)																														
Oporna*	≥4	Azytromycyna (lub klarytromycyna) Ryfampicyna (lub ryfabutyna) Etambutol ALIS (lub amikacyna i.v lub streptomycyna)**	Codziennie (lub 3 razy w tygodniu w przypadku stosowania z aminoglikozydem)																														
<i>M. kansasii</i>																																	
-	3	Azytromycyna (lub klarytromycyna) Ryfampicyna (lub ryfabutyna) Etambutol	Codziennie																														
-	3	Azytromycyna (lub klarytromycyna)	3 razy w tygodniu																														

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje														
			Ryfampicyna (lub ryfabutyna) Etambutol												
-	3		Izoniazyd Ryfampicyna (lub ryfabutyna) Etambutol												
M. xenopi															
-	≥3		Azytromycyna (lub klarytromycyna) i/lub moksocyflicyna Ryfampicyna (lub ryfabutyna) Etambutol Amikacyna ^{^^}												
<p>* W przypadku pozytywnego wyniku posiewu płwociny po 6 miesiącach terapii zgodnej z wytycznymi. Wykazano, że ALIS poprawia konwersję hodowli po dodaniu do terapii opartej na wytycznych u pacjentów opornych na leczenie z zakażeniem MAC</p> <p>** Do rozważenia u pacjentów ze zmianami jamistymi lub rozległymi guzkowymi z rozstrzeniami oskrzeli lub w zakażeniach MAC opornymi na makrolidy</p> <p>^ Leki alternatywne dla pacjentów, którzy nie tolerują leków pierwszego rzutu lub wykazują na nie oporność (izolat) obejmują klofazyminę, moksycyflicynę i linezolid. Niektórzy eksperci rozważyliby bedaklinę lub tedizolid</p> <p>^^ wziąć pod uwagę w przypadku choroby ze zmianami jamistymi, rozległymi guzkami / z rozstrzeniami oskrzeli lub MAC opornym na makrolidy. Amikacynę lub streptomycynę można podawać 3 razy w tygodniu</p> <p>3. Rekomendacje odnośnie do zakażeń M. kansasii</p> <ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów z zakażeniem <i>M. kansasii</i> wrażliwym na ryfampicynę sugerowany schemat leczenia obejmuje ryfampicynę, etambutol i izoniazyd lub makrolid (rekomendacja warunkowa, bardzo niska pewność o oszacowaniach efektu). Sugeruje się, aby u tych pacjentów nie stosować pozajelitowej amikacyny ani streptomycyny (silna rekomendacja, bardzo niska pewność w oszacowaniach efektu). • U pacjentów z zakażeniem <i>M. kansasii</i> wrażliwym na ryfampicynę sugerowany schemat to ryfampicyna, etambutol i izoniazyd lub makrolid zamiast fluorochinolonu (warunkowa rekomendacja, bardzo niska pewność w oszacowaniach efektu). • U pacjentów z zakażeniem <i>M. kansasii</i> opornym na ryfampicynę lub z nietolerancją jednego z antybiotyków pierwszego rzutu sugeruje się zastosowanie fluorochinolonu (np. moksycyflicyny) w ramach schematu leczenia drugiego rzutu (warunkowa rekomendacja, bardzo niska pewność w oszacowaniach efektu). <p>4. Rekomendacje odnośnie do zakażeń M. xenopi</p> <ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów z zakażeniem <i>M. xenopi</i> sugerowany jest schemat leczenia wielolekowy obejmujący moksycyflicynę lub makrolid (rekomendacja warunkowa, niska pewność w oszacowaniach efektu). • U pacjentów z zakażeniem <i>M. xenopi</i> sugeruje się stosowanie codziennego schematu obejmującego co najmniej 3 leki: ryfampicynę, etambutol i makrolid i/lub fluorochinolon (np. moksycyflicyna) (rekomendacja warunkowa, bardzo niska pewność w oszacowaniach efektu). • U pacjentów ze zmianami jamistymi, zaawansowanymi i ciężkimi rozstrzeniami oskrzeli z zakażeniem <i>M. xenopi</i> sugeruje się dodanie do schematu leczenia amikacyny pozajelitowej i konsultację specjalistyczną (rekomendacja warunkowa, bardzo niska pewność w oszacowaniach efektu). <p>5. Rekomendacje odnośnie do zakażeń M. abscessus</p> <ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów z zakażeniem <i>M. abscessus</i> wywołanym przez szczepy bez indukowanej lub mutacyjnej oporności, rekomendowany jest schemat leczenia wielolekowego zawierający makrolidy (silna rekomendacja, bardzo niska pewność w oszacowaniach efektu). • U pacjentów z zakażeniem <i>M. abscessus</i> wywołanym przez szczepy o indukowanej lub zmutowanej oporności na makrolidy, sugeruje się schemat leczenia zawierający makrolidy, jeśli lek jest stosowany ze względu na swoje właściwości immunomodulujące, chociaż makrolid nie jest uwzględniany jako substancja czynna w schemacie wielolekowym (rekomendacja warunkowa, bardzo niska pewność w oszacowaniach efektu). • U pacjentów z zakażeniem <i>M. abscessus</i> sugeruje się schemat wielolekowy obejmujący co najmniej 3 leki aktywne (kierując się wrażliwością in vitro) w początkowej fazie leczenia (rekomendacja warunkowa, bardzo niska pewność w oszacowaniach efektu). <p>Tabela 2 Schematy leczenia M. abscessus w zależności od wrażliwości na makrolidy (oporność mutacyjna i indukowalna)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Wrażliwość na makrolidy</th> <th rowspan="2">Liczba leków</th> <th rowspan="2">Preferowane leki*</th> <th rowspan="2">Częstotliwość dawkowania</th> </tr> <tr> <th>Mutacyjna</th> <th>Indukowalna</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>wrażliwość</td> <td>Wrażliwość</td> <td>Faza początkowa ≥3</td> <td>Pozajelitowo (do wyboru 1–2) Codziennie Amikacyna</td> <td>Codziennie (3 razy w tygodniu może być zastosowane)</td> </tr> </tbody> </table>				Wrażliwość na makrolidy		Liczba leków	Preferowane leki*	Częstotliwość dawkowania	Mutacyjna	Indukowalna	wrażliwość	Wrażliwość	Faza początkowa ≥3	Pozajelitowo (do wyboru 1–2) Codziennie Amikacyna	Codziennie (3 razy w tygodniu może być zastosowane)
Wrażliwość na makrolidy		Liczba leków	Preferowane leki*	Częstotliwość dawkowania											
Mutacyjna	Indukowalna														
wrażliwość	Wrażliwość	Faza początkowa ≥3	Pozajelitowo (do wyboru 1–2) Codziennie Amikacyna	Codziennie (3 razy w tygodniu może być zastosowane)											

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje				
				Imipenem (lub cefoksytyna) Tygecyklina <i>Doustnie (do wyboru 2)</i> Azytromycyna (klarytromycyna) Klofazymina Linezolid	w przypadku aminoglikozydów
			Faza kontynuacji ≥ 2	Doustnie/wziewnie (do wyboru 2-3): Azytromycyna (lub klarytromycyna) Klofazymina Linezolid Wziewna amikacyna	
	wrażliwość	Oporność	Faza początkowa ≥ 4	Pozajelitowo (do wyboru 2-3): Amikacyna Imipenem (lub cefiksytyna) Tygecyklina Doustnie (do wyboru 2-3): Azytromycyna (lub klarytromycyna) Klofazymina Linezolid	Codziennie (3 razy w tygodniu może być zastosowane w przypadku aminoglikozydów)
			Faza kontynuacji ≥ 2	Doustnie/wziewnie (do wyboru 2-3): Azytromycyna (lub klarytromycyna) Klofazymina Linezolid Wziewna amikacyna	
	oporność	wrażliwość lub oporność	Faza początkowa ≥ 4	Pozajelitowo (do wyboru 2-3): Amikacyna Imipenem (lub cefoksytyna) Tygecyklina Doustnie (do wyboru 2-3): Azytromycyna (lub klarytromycyna) Klofazymina Linezolid	Codziennie (3 razy w tygodniu może być zastosowane w przypadku aminoglikozydów)
			Faza kontynuacji ≥ 2	Doustnie/wziewnie (do wyboru 2-3): Azytromycyna (lub klarytromycyna) Klofazymina Linezolid Wziewna amikacyna	
<p>* faza początkowa dotyczy leków pozajelitowych, faza kontynuacji odnosi się do kolejnej fazy terapii, która zazwyczaj obejmuje doustne antybiotyki, czasami w połączeniu ze środkami wziewnymi.</p>					
<p>6. <i>Rekomendacje dotyczące resekcji chirurgicznej</i></p>					
<p>• U wybranych pacjentów z zakażeniem NTM sugeruje się resekcję chirurgiczną jako leczenie uzupełniające do leczenia farmakologicznego po konsultacji specjalistycznej (rekomendacja warunkowa, bardzo niska pewność w oszacowaniach efektu).</p>					
<p>Leczenie niegruźliczych prątkowych chorób płuc różni się w zależności od gatunku prątków (w niektórych przypadkach podgatunku) i stopnia zaawansowania choroby, wyników wrażliwości na leki (z ograniczeniami) i chorób współistniejących. Schematy leczenia wymagają użycia wielu antybiotyków, których stosowanie często wiąże się z klinicznie istotnymi działaniami niepożądanymi oraz długim czasem leczenia. Mimo to wyniki leczenia są często suboptymalne i częste jest ponowne zakażenie innym szczepem lub gatunkiem.</p>					
<p>Jakość dowodów i siła rekomendacji zgodna z GRADE.</p>					
<p>Tabela 3. Opis siły rekomendacji</p>					
Odbiorca		Silna		Warunkowa	

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje		
	Pacjenci	Dla większości pacjentów w danej sytuacji określone postępowanie jest pożądane; u niewielkiego odsetka nie jest.	Dla znacznej części pacjentów w danej sytuacji określone postępowanie jest pożądane, ale u wielu nie jest
	Klinicyści	Większość pacjentów powinna otrzymać daną interwencję. Zgodność postępowania z rekomendacjami wytycznych może stanowić kryterium jakości lub wskaźnik efektywności. Podjęcie przez pacjenta decyzji zgodnej ze swoim systemem wartości i preferencjami nie powinno wymagać formalnej pomocy.	Należy mieć na uwadze, że różne opcje mogą być odpowiednie dla poszczególnych pacjentów i należy pomóc im podjąć decyzję zgodną z ich systemami wartości i preferencjami.
	Organizatorzy systemu opieki zdrowotnej	W większości przypadków rekomendacja może zostać zaadoptowana jako obowiązujący standard.	Ustanowienie standardów będzie wymagało istotnej dyskusji i zaangażowania różnych zainteresowanych stron
Siła zaleceń: Stopień D rekomendacji oznacza, że sformułowane zostały na podstawie wyników badań nieanalitycznych (np. studium przypadków), opinii ekspertów lub poprzez ekstrapolację dowodów z prawidłowo przeprowadzonych badań kliniczno-kontrolnych albo kohortowych o niskim ryzyku czynników zakłócających i błędów systematycznych oraz umiarkowanym prawdopodobieństwie przypadkowych zależności.			

Skróty: ATS – The American Thoracic Society; CDC – U.S. Centers for Disease Control and Prevention; ECDC – European Centre For Disease Prevention and Control; ERS – European Respiratory Society; ESCMID – European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; IDSA – Infectious Diseases Society of America; WHO – World Health Organization; MDR-TB – gruźlica wielolekooporna (ang. multidrug-resistant tuberculosis); RR-TB – gruźlica oporna na ryfampicynę (ang. rifampicin-resistant tuberculosis), FDC – lek wieloskładnikowy (ang. Fixed dose combination); NICE – National Institute for Health and Care Excellence, ART – leczenie antyretrowirusowe (ang. antiretroviral treatment); RFB – ryfabutyna

6.2. Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 11 grudnia 2023 r. w sprawie wykazu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2024 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. 2023 poz. 112), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są poniższe substancje czynne, stosowane w leczeniu gruźlicy, w tym gruźlicy lekoopornej oraz mykobakterioz:

- w ramach refundacji aptecznej:
 - ryfampicyna, ryfampicyna w skojarzeniu z izoniazydem, pyrazynamid, ofloksacyna – we wskazaniu: „gruźlica, w tym również gruźlica wielolekooporna i inne mykobakteriozy”
 - chlorowodorek etambutolu – we wskazaniu: „gruźlica, w tym również gruźlica lekooporna i inne mykobakteriozy”;
 - klarytromycyna – we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, w tym leki:
 - Fromilid zgodnie z ChPL we wskazaniu: „uogólnione zakażenia mykobakteriami *Mycobacterium avium* lub *Mycobacterium intracellulare* (kompleks *Mycobacterium avium*)”;
 - Klabax, Klacid Klarmin zgodnie z ChPL we wskazaniu: „rozsiane lub zlokalizowane zakażenia *Mycobacterium avium* lub *Mycobacterium intracellulare*; zlokalizowane zakażenia *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium fortuitum* lub *Mycobacterium kansasii*”;

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi dotyczącymi leczenia gruźlicy wielolekoopornej, ryfabutyna nie jest wymieniana w ramach podstawowych schematów leczenia. Wytyczne wskazują na zastosowanie ryfabutyny alternatywnie ryfampicyny stosowanej w złożonych schematach w szczególnych grupach pacjentów, przede wszystkim pacjentów z AIDS/HIV oraz w przypadkach gruźlicy opornej na ryfampicynę.

W odniesieniu do mykobakterioz, w polskich wytycznych PTN AIDS 2023 w leczeniu zakażeń *Mycobacterium avium* complex u pacjentów z HIV 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. Leczenie *Mycobacterium kansasii* polega natomiast na terapii trójlekowej z zastosowaniem ryfampicyny lub ryfabutyny, izoniazydu (z witaminą B6) i etambutolu lub makrolidu (klarytromycyna lub azytromycyna).

W większości odnalezionych wytycznych dotyczących leczenia pacjentów z mykobakteriozą bez zakażenia HIV, wskazuje się na możliwość zastosowania ryfabutyny zamiast ryfampicyny.

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

Biorąc powyższe pod uwagę, dobór schematów leczenia gruźlicy wielolekoopornej oraz mykobakterioz zależy m.in. od rodzaju prątków, lokalizacji zmian, wrażliwości /oporności na lek, poprzedniego leczenia. W związku z powyższym zdecydowano się uznać, że produkt leczniczy Mycobutin nie ma w Polsce refundowanych komparatorów w ocenianym wskazaniu.

6.3. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu Mycobutin, przeszukano następujące źródła:

- National Institute for Health and Clinical Excellence (<http://guidance.nice.org.uk/CG>),
- National Health Service (<http://www.awmsg.org>),
- Greater Manchester Medicines Management Group (<http://gmmmg.nhs.uk>),
- Scottish Medicines Consortium (<http://www.scottishmedicines.org.uk>),
- Ministry of Health and Long-Term Care (<http://www.health.gov.on.ca>),
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (<https://www.cadth.ca>),
- Belgian Federal Health Care Knowledge Centre (<https://kce.fgov.be>),
- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (<http://www.pbs.gov.au>),
- Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (<http://www.pharmac.health.nz>),
- Haute Autorité de Santé (<http://www.has-sante.fr/>),
- National Centre for Pharmacoeconomics (<http://www.ncpe.ie>),
- The Institute for Quality and Efficiency in Healthcare (<https://www.iqwig.de>),
- Therapeutic Goods Administration (<https://www.tga.gov.au/browse-auspars-active-ingredient>),
- The Swedish Council on Health Technology (<http://www.sbu.se/en/>),
- Lancashire Medicines Management Group (<http://www.lancsmsg.nhs.uk/>).

Ze względu na fakt, iż produkt Mycobutin sprowadzany w ramach importu docelowego we wskazaniach gruźlica wielolekooporna, mykobakterioza płuc oraz mykobakterioza dróg rodnych był już przedmiotem oceny Agencji w 2018 r. (raport nr OT.4311.13.2018⁶) przeprowadzono aktualizację wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych. W wyniku przeprowadzonej aktualizacji w dniu 19.12.2023 r. nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dotyczących powyższych wskazań opublikowanych po 2018 r.

Zgodnie z opracowaniem AOTMiT z 2018 r. odnaleziono 1 rekomendację refundacyjną na stronie HAS z roku 2015, odnoszącą się do innego produktu leczniczego zawierającego substancję czynną „rifabutinum” – Ansatipine. Komisja pozytywnie zarekomendowała wpisanie leku Ansatipine (rifabutinum, kapsułki 150 mg) na listę leków refundowanych we wskazaniach: profilaktyczne leczenie zakażeń MAC u osób zakażonych wirusem HIV, leczenie zakażeń MAC u osób zakażonych wirusem HIV oraz leczenie gruźlicy wielolekoopornej, w szczególności z opornością na ryfampicynę. Proponowany poziom refundacji: 65%.

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dla produktu Mycobutin we wskazaniu mykobakterioza atypowa uogólniona.

⁶ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5409-32-2018-zlc>

7. Wskazanie dowodów naukowych

7.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu identyfikacji dowodów naukowych dostarczających informacji na temat ocenianej technologii przeprowadzono przegląd systematyczny następujących baz informacji medycznej: Medline (via Pubmed), Embase (via Ovid) oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji medycznej dokonano w dniu 15.12.2023 r.

Podczas wyszukiwania wykorzystano strategie opisane w załączniku 11.1. Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do przedstawionego w zleceniu problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Prace prowadzono dwuetapowo – najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Wyszukiwanie oraz analizę streszczeń, tytułów, a następnie pełnych tekstów publikacji pod kątem spełnienia kryteriów włączenia do analizy przeprowadzone zostało przez dwie niezależnie pracujące osoby, w razie wystąpienia niezgodności, rozwiązywano je w drodze konsensusu.

Ze względu na fakt, iż produkt Mycobutin sprowadzany w ramach importu docelowego we wskazaniach gruźlica wielolekooporna, mykobakterioza płuc oraz mykobakterioza dróg rodnych był już przedmiotem oceny Agencji w 2018 r. (raport nr OT.4311.13.2018⁷) wyszukiwanie przeglądów systematycznych i badań pierwotnych przeprowadzone w ramach przedmiotowego opracowania obejmowało okres od 2018 roku. Dla wskazania mykobakterioza atypowa uogólniona nie ograniczono przedziału czasowego.

Do analizy klinicznej włączano badania spełniające kryteria przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 8. Kryteria włączenia badań do analizy klinicznej

	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Pacjenci z: <ul style="list-style-type: none"> gruźlicą płuc wielolekooporną*, mykobakteriozą płuc*, mykobakteriozą dróg rodnych*, mykobakteriozą atypową uogólnioną 	Populacja inna niż w kryteriach włączenia badań do analizy klinicznej.
Interwencja	Ryfabutyna	Inne technologie medyczne niż wymienione w kryteriach włączenia.
Komparatory	Nie ograniczono	Nie zdefiniowano.
Punkty końcowe	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Ocena farmakodynamiki i farmakokinetyki, inne punkty końcowe.
Typ badań	W pierwszej kolejności dowody naukowe z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności wg Wytycznych HTA.	<ul style="list-style-type: none"> publikacji pogładowe i przeglądy niesystematyczne, publikacje dostępne jedynie w postaci abstraktu, publikacje dotyczące farmakokinetyki lub mechanizmu działania, doniesienia konferencyjne, listy do redakcji
Inne kryteria	Publikacje w języku polskim lub angielskim.	Nie zdefiniowano.

*aktualizacja przeglądu z opracowania nr OT.4311.13.2018

7.2. Opis badań włączonych do analizy

Gruźlica płuc wielolekooporna

W wyniku aktualizacji przeglądu nie odnaleziono badań RCT w zakresie efektywności klinicznej ryfabutyny we wskazaniu gruźlica płuc wielolekooporna opublikowanych po dacie ostatniego przeglądu. W związku z tym,

⁷ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5409-32-2018-zlc>

w ramach przedmiotowego opracowania w skróty sposób przedstawiono dane z poprzednich opracowań Agencji.

Mykobakteriozy

W wyniku aktualizacji przeglądu nie odnaleziono badań RCT w zakresie efektywności klinicznej ryfabutyny we wskazaniach mykobakterioza płuc oraz mykobakterioza dróg rodnych opublikowanych po 2018 r.

Dla wskazania mykobakterioza atypowa uogólniona, w wyniku przeglądu do opracowania włączono najbardziej aktualny przegląd systematyczny - Hajikhani 2021 dotyczący stosowania ryfabutyny i ryfampicyny u pacjentów z infekcjami wywołanymi MAC (*Mycobacterium avium Complex*).

7.3. Wyniki analizy skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa

Gruźlica płuc wielolekooporna

- **Raport AOTMiT z 2018 r. (OT.4311.13.2018) - podsumowanie wyników**

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania analitycy Agencji odnaleźli 1 badanie spełniające predefiniowane kryteria włączenia do analizy klinicznej dla wskazania gruźlica płuc wielolekooporna – badanie RCT *Yan 2018* (ryzyko błędu systematycznego w badaniu oceniono na umiarkowane).

W badaniu porównywano 2 schematy leczenia: w grupie badanej schemat 5MxfPARfbEZ, złożony z moksyflokscyny, pazyniazdu, ryfabutyny, etambutolu i pyrazynamidu oraz w grupie kontrolnej schemat 2HREZS/6HRE, złożony z izoniazdu, ryfampicyny, pyrazynamidu, etambutolu i streptomycyny.

Skuteczność leczenia (ujemny wyniki posiewu) stwierdzono u 70,5% pacjentów w grupie badanej i u 63,1% pacjentów w grupie kontrolnej. Różnica wyników nie była istotna statystycznie.

W badaniu *Yan 2018* w grupie badanej stosowanie leków doprowadziło do wystąpienia działań niepożądanych u 44 pacjentów, a w grupie kontrolnej u 9 pacjentów. Częstotliwość działań niepożądanych w grupie badanej wyniosła 7,4%, natomiast w grupie kontrolnej 3,1%, przy czym różnica była istotna statystycznie ($p=0,01$).

Interpretując wyniki należy mieć na uwadze, że w grupie badanej ryfabutyna była stosowana w ramach 5-lekowego schematu.

- **Raport AOTMiT z 2013 r. (AOTM-OT-431-19/2013) - podsumowanie wyników**

Davies 2007/2010

Jest to przegląd z 2007 roku przedrukowany w 2010 roku w 1 wydaniu Cochrane Library. Autorzy przeglądu wykonali aktualizację poprzedniej strategii wyszukiwania, w wyniku której nie odnaleziono nowych badań. Data wykonania wyszukiwania 01.09.2009 r.

Cel: Podsumowanie i ocena wyników z badań klinicznych porównujących schematy połączenia leków zawierających ryfabutynę ze schematami zawierającymi ryfampicynę w leczeniu wcześniej nieleczonej gruźlicy płuc, gruźlicy wielolekoopornej i gruźlicy na tle zakażenia HIV.

Kryteria selekcji badań: Badania kliniczne z randomizacją i quasi-randomizacją, pacjenci z wykonanym rozmazem płwociny i/lub uzyskaną kulturą bakterii potwierdzającą gruźlicę.

Wyniki: Ogółem analizie poddano pięć badań (łącznie 924 pacjentów, w tym 5% uczestników było zarażonych wirusem HIV). Tylko jedno małe badanie uznano za metodologicznie wystarczające. Dwie największe próby kliniczne (818 uczestników) miały niejasny przydział do grup (*ang. allocation concealment*) i z nich pochodziło <90% poddanych randomizacji pacjentów.

Nie wykazano statystycznie istotnej różnicy między schematami zawierającymi ryfabutynę i ryfampicynę w odniesieniu uzyskiwanych wyleczeń⁸ (RR: 1,00 (95%CI: 0,96-1,04), 553 uczestników) lub wystąpienia nawrotu choroby⁹ (RR: 1,23 (95%CI: 0,45;3,35); metaanaliza 2 badań, 448 uczestników).

Raportowano brak IS różnic w odniesieniu do ilości raportowanych zdarzeń niepożądanych (RR: 1,42 (95%CI 0,88;2,31), metaanaliza 3 badań, 714 pacjentów). Wyższe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych obserwowano dla ryfabutyny stosowanej dawce 150 mg (RR: 0,98, 95%CI: 0,45;2,12) i w dawce 300 mg (RR: 1,78, 95%CI: 0,94-3,34). Przy czym autorzy przeglądu wskazują, że brak dostosowania dawki do masy ciała pacjenta w odpowiednich badaniach utrudnia interpretację powyższych wyników.

⁸Negatywny wynik posiewu na obecność *M. tuberculosis* w po zakończeniu 6 mies. okresu leczenia.

⁹Pozytywny wynik posiewu na obecność *M. tuberculosis* do dwóch lat po zakończeniu terapii.

Wnioski autorów publikacji: Zastępowanie ryfampicyny przez ryfabutynę w pierwszej linii leczenia gruźlicy nie jest zalecane przy obecnie dostępnych dowodach. Pacjenci zakażeni wirusem HIV przy jednocześnie potwierdzonej gruźlicy są grupą, która najprawdopodobniej może odnieść największą korzyść kliniczną z tej terapii. Przy czym ze względu na małą liczebność tej podgrupy pacjentów w badaniach, niezbędne jest przeprowadzenie badań klinicznych wysokiej jakości dotyczących skuteczności ryfabutyny w terapii pacjentów z gruźlicą, szczególnie z współistniejącym zakażeniem HIV.

Wśród badań włączonych do przeglądu zidentyfikowano jedno badanie o akronimie HKCS/BMRC 1992 dotyczące zastosowania leków w przebiegu gruźlicy wielolekoopornej. Było to badanie randomizowane, pojedynczo zaślepione (osoba oceniająca wyniki), badanie przeprowadzono w Hong Kongu.

Ogółem analizie poddano wyniki dotyczące 22 pacjentów spełniających kryteria włączenia. Badanymi interwencjami były:

- Ryfabutyna: 450 mg, jeśli masa pacjenta <50 kg i 600 mg, jeśli >50 kg dziennie przez 12 miesięcy
- Ryfampicyna 450 mg, jeśli masa pacjenta <50 kg i 600 mg, jeśli >50 kg dziennie przez 12 miesięcy

Leczenie towarzyszące: 1 do 3 innych leków podawanych codziennie spośród: pirazynamid (1.5/2.0 g); etambutol (25mg/kg przez 2 miesiące, następnie 15mg/kg); etionamid /prothionamid (500 mg); kanamycyna (750mg); kapreomycyna (750mg) i kwas para-aminosalicylowy (10g). Pacjenci, u których doszło do niepowodzenia terapii ryfampicyną mogli stosować ryfabutynę, natomiast niepowodzenie terapii z zastosowaniem ryfabutyny oznaczało zgodę na stosowanie ofloksacyny (800 mg na dobę).

Punkty końcowe oceniane w badaniu: wyleczenie lub nawrót choroby w czasie 12 miesięcy; tymczasowa odpowiedź.

Nie obserwowano długotrwałych efektów leczenia po zastosowaniu ryfabutyny lub ryfampicyny u analizowanych pacjentów. „Tymczasowe odpowiedzi” zostały zaobserwowane u 18/22 pacjentów i nie różniły się między schematami. Negatywny wyniki na obecność *M. tuberculosis* obserwowano maksymalnie przez okres 24 tygodni w grupie ryfabutyny i ryfampicyny.

Ahuja 2012

Cel: zbadanie wpływu liczby i rodzaju leków oraz czasu ich podawania na wynik leczenia gruźlicy wielolekoopornej.

Źródła danych: badania wskazane w ramach trzech wcześniejszych przeglądów systematycznych dotyczących leczenia gruźlicy MDR.

Wyniki: Nie zidentyfikowano badań RCT. Ogółem do przeglądu zakwalifikowano 32 badania obserwacyjne. Dane dotyczące indywidualnych pacjentów (9153 chorych) poddano metaanalizie. Ze względu na fakt, iż wśród 9 153 chorych tylko 130 (1,4%) otrzymywało ryfabutynę, w ramach przeglądu nie przeprowadzono analizy skuteczności dla tej interwencji.

Mykobakteriozy

Hajikhani 2021

Przegląd systematyczny, którego celem była analiza wyników skuteczności stosowania ryfabutyny względem ryfampicyny w leczeniu mykobakteriozy wywołanej MAC (*Mycobacterium avium Complex*).

Systematyczny przegląd baz danych (EMBASE, PubMed) wykonano do 18 lutego 2020 r. Badania musiały spełniać zdefiniowane kryteria włączenia tj.: pacjenci z rozpoznaniem zakażenia MAC, pacjenci w badaniu stosowali leczenie z wykorzystaniem ryfampicyny lub ryfabutyny, raportowano wyniki skuteczności. Na potrzeby przeglądu, sukces terapeutyczny zdefiniowano jako konwersję posiewu (ujemny wynik posiewu) oraz brak zakończenia prowadzonego leczenia z powodu nawrotu choroby. Wykluczono badania bez wystarczających informacji dotyczących wyników leczenia. Wykluczano również abstrakty konferencyjne, artykuły redakcyjne i przeglądy.

W ramach przeglądu odnaleziono następujące badania spełniające kryteria włączenia, w tym:

- dla ryfabutyny:

- mykobakterioza rozsiana wywołana MAC: 5 badań RCT oraz 1 badanie prospektywne jednoramienne, w których wzięli udział dorośli pacjenci z rozsianą infekcją MAC i współistniejącym HIV poddani terapii schematem wielolekowym (Benson 2003, Cohn 1999, Gordin 1999, Shafran 1996, Dautzenberg 1996, Haefner 1999);

- mykobakterioza płuc wywołana MAC: 1 badanie prospektywne i 1 retrospektywne dotyczące pacjentów z mykobakteriozą płuc, u których stosowane terapię schematem złożonym (Griffith 2000, Jo 2014).

- dla ryfampicyny:

- mykobakterioza rozsziana wywołana MAC: 1 badanie prospektywne jednoramienne, w którym wzięli udział pacjenci z rozszianą infekcją MAC i współistniejącym AIDS poddani terapii schematem 5-cio lekowym (Kemper 1992);
- mykobakterioza płuc wywołana MAC: 3 badania RCT, 1 badanie prospektywne jednoramienne oraz 11 retrospektywnych dotyczących pacjentów z mykobakteriozą płuc, u których stosowano terapię schematem złożonym (Miwa 2014, Jenkins 2008, Kobashi 2007, Lam 2006, Asakura 2019, Cadelis 2017, Kadota 2017, Park 2017, Kim 2011, Ellender 2016, Fujita 2016, Shimomura 2015, Ito 2014, Tanaka 1999, Wallace 1996).

Skrótowną charakterystykę badań przedstawia poniższa tabela.

Tabela 9. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu Hajikhani 2021

Badanie (kraj)	Typ badania	HIV (%)	Średni wiek	Typ zakażenia MAC	N	Schematy leczenia	Mediana czasu trwania leczenia [mies.]	Definicja wyleczenia
Ryfabutyna								
Jo 2014 (Korea Płd.)	Retrospektywne	0	59	Choroba płuc	51	RFB + CFZ + MXF	5	Konwersja posiewu* (negatywny wynik)
Benson 2003 (USA)	RCT	100	35	Choroba rozsziana	50 57	RFB + CLR RFB + CLR + EMB	4 4	
Griffith 2000 (USA)	Prospektywne bez grupy kontrolnej	0	63	Choroba płuc	29	RFB + CLR + EMB	6	
Haefner 1999 (Szwajcaria)	Prospektywne bez grupy kontrolnej	100	40	Choroba rozsziana	23	RFB + CLR + CFZ	4	
Cohn 1999 (USA)	RCT	100	38	Choroba rozsziana	27	RFB + CLR + EMB	2	
Gordin 1999 (USA)	RCT	100	36	Choroba rozsziana	70	RFB + CLR + EMB	4	
Shafran 1996 (Kanada)	RCT	100	38	Choroba rozsziana	97 90	RFB + EMB + CLR RFB + EMB + CFZ + CPX	3 3	
Dautzenberg 1996 (Francja)	RCT	100	25-44	Choroba rozsziana	55	RFB + CFZ + EMB + INH	3	
Ryfampicyna								
Asakura 2019 (Japonia)	Retrospektywne	0	68	Oporna na leczenie choroba płuc	31	RFP + STFX + CLR + EMB	12	Konwersja posiewu* (negatywny wynik)
Cadelis 2017 (Francja)	Retrospektywne	17	50	Choroba płuc	34	RFP + CLR + EMB	8	
Kadota 2017 (Japonia)	Retrospektywne	bd	66	Choroba płuc	201	RFP + CLR + EMB	18	
Park 2017 (Korea Płd.)	Retrospektywne	50	62,8	Choroba płuc	204	RFP + CLR + EMB	23	
Ellender 2016 (Australia)	Retrospektywne	bd	61	Choroba płuc	31	RFP + CLR + EMB + AMK	bd	
Fujita 2016 (Japonia)	Retrospektywne	bd	66,6	Choroba płuc	18	RFP + CLR + EMB + STFX	12	

Badanie (kraj)	Typ badania	HIV (%)	Średni wiek	Typ zakażenia MAC	N	Schematy leczenia	Mediana czasu trwania leczenia [mies.]	Definicja wyleczenia
Shimomura 2015 (Japonia)	Retrospektywne	bd	71	Choroba płuc	44	RFP + CLR + EMB	12	
Ito 2014 (Japonia)	Retrospektywne	0	61	Choroba płuc	72	RFP + CLR + EMB	12	
Miwa 2014 (Japonia)	RCT	0	68	Choroba płuc	32	RFP + CLR + EMB	12	
Kim 2011 (Korea Płd.)	Retrospektywne	bd	65	Choroba płuc	21	RFP + CLR + EMB	18	
Jenkins 2008 (USA)	RCT	0	67	Choroba płuc	66	RFP + CLR + EMB	24	
Kobashi 2007 (Japonia)	RCT	0	63	Choroba płuc	73	RFP + CLR + EMB	24	
Lam 2006 (USA)	Prospektywne bez grupy kontrolnej	0	60	Choroba płuc	91	RFP + CLR + EMB	12	
Tanaka 1999 (Japonia)	Retrospektywne	0	60	Choroba płuc	39	RFP + CLR + EMB + KAN + OFX	6	
Wallace 1996 (USA)	Retrospektywne	0	60	Choroba płuc	39	RFP + CLR + EMB	6	
Kemper 1992 (USA)	Prospektywne bez grupy kontrolnej	100	35	Choroba rozsiana	31	RFP + EMB + CFZ + CPX + AMK	3	

*ang. *culture conversion*

Skróty: AMK – amikacyna; bd – brak danych; CFZ – klofazamina; CLR – klarytromycyna; CPX – cyprofloksacyna; EMB – etambutol; INH – izoniazyd; KAN – kanamycyna; MXF – moksyfloksacyna; N – liczebność; OFX – ofloksacyna; RFB – ryfabutyna; RFP – ryfampicyna; STFX – sitafloksacyna

Autorzy przeglądu dokonali oceny jakości włączonych badań RCT z wykorzystaniem narzędzia Cochrane Collaboration. We włączonych badaniach RCT ryzyko błędu systematycznego oceniono jako niskie. W zakresie pozostałych badań również wskazano na niskie ryzyko błędu systematycznego, przy czym nie podano szczegółowych informacji na temat metodologii przeprowadzonej oceny jakości.

Ocena skuteczności

Ogółem do przeglądu włączono 1 576 pacjentów z 24 badań (549 – uwzględnionych w ocenie ryfabutyny; 1 027 uwzględnionych w ocenie ryfampicyny).

Uzyskany w wyniku metaanalizy 8 badań wskaźnik skuteczności (ang. *pooled treatment success rate*) ryfabutyny wyniósł 54,7% (95%CI: 41,0-67,0%; test I2: 88%). W przypadku ryfampicyny wskaźnik oszacowany na podstawie wyników 16 badań wyniósł 67,5% (95%CI: 55,7-77,4%; test I2: 90%).

Szczegóły przedstawiono na poniższych diagramach (diagram A – wyniki dla ryfabutyny; diagram B- wyniki dla ryfampicyny).

Diagram A

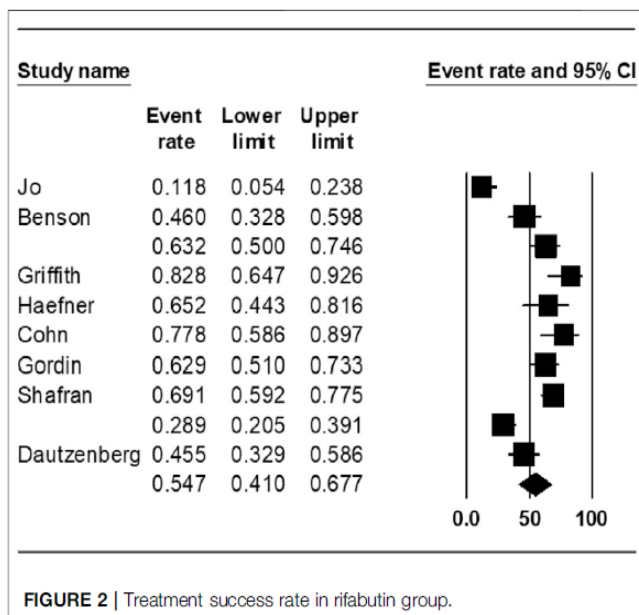
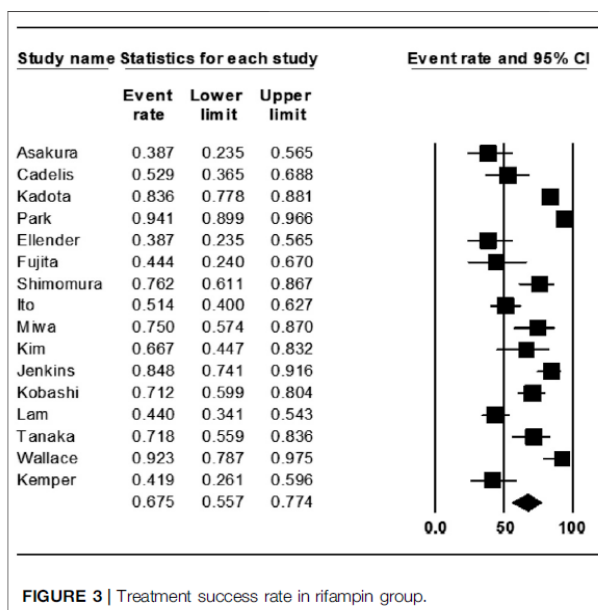


Diagram B



Rysunek 1. Wyniki przeglądu Hajikhani 2021 – wskaźnik skuteczności raportowany w badaniach dotyczących ryfabutyliny (diagram A) i ryfampicyliny (diagram B)

Skumulowany wskaźnik skuteczności oszacowany w podgrupie pacjentów z rozsiałą infekcją MAC (ang. *dissminated disease*) wyniósł odpowiednio 56,8% (95%CI: 44,7–68,2%) dla ryfabutyliny oraz 42,0% (95%CI: 26,0–60,0) dla ryfampicyliny. W przypadku mykobakteriozy płuc wywołanej MAC wskaźnik ten wyniósł 44,3% (95%CI: 23,0-90,0%) dla ryfabutyliny oraz 69,0% (95%CI: 57,0-79,0) dla ryfampicyliny.

Szczegółowe wyniki przedstawia poniższa tabela.

Tabela 10. Wskaźniki skuteczności – analiza w podgrupach (źródło: Hajikhani 2021)

Interwencja	Analiza w podgrupach		Wskaźnik skuteczności % (95%CI)	Poziom heterogeniczności	
				I ²	Wartość p
ryfabutyna	Typ badania	RCT, prospektywne	59,7 (47,6–70,7)	84	0,00
		Retrospektywne	11,8 (5,4–23,8)	0	1,00-
	Typ zakażenia MAC	Rozsiane	56,8 (44,7–68,2)	83	0,00
		Płucne	44,3 (23,0-90,0%)	96	0,00
	Liczba leków w schemacie	≤3	60,0 (50,0–72,7)	85	0,00
		>3	36,5 (22,0–53,7)	75	0,04
	Czas trwania leczenia	<12	56,2 (41,2–70,2)	85	0,00
		≥12	48,8 (15,2–83,5)	96	0,00
ryfampicylina	Typ badania	RCT, prospektywne	65,0 (56,0–80,0)	88	0,00
		Retrospektywne	68,6 (53,1–81,0)	91	0,00
	Typ zakażenia MAC	Rozsiane	42,0 (26,0–60,0)	0	0,00
		Płucne	69,0 (57,0–79,0)	90	1,00
	Liczba leków w schemacie	≤3	70,0 (54,6–82,0)	92	0,00
		>3	62,2 (44,2–77,5)	82	0,00
	Czas trwania leczenia	<12	65,0 (41,7–82,7)	90	0,00
		≥12	70,8 (56,0–82,0)	90	0,00

Wnioski autorów: uzyskane wyniki wskazują na porównywalne wskaźniki skuteczności ryfabutyny i ryfampicyny w leczeniu zakażeń MAC. Istnieje konieczność przeprowadzenia dużych randomizowanych badań porównujących ryfampicynę z ryfabutyną w różnych podgrupach pacjentów szczególnie w zależności od współwystępowania zakażenia wirusem HIV.

7.4. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności w leczeniu gruźlicy wielolekoopornej (SPCs Mycobutin)

- aktywność ryfabutyny in vitro wobec *M. tuberculosis* (zarówno szczepów laboratoryjnych, jak i wyizolowanych od chorych) jest bardzo wysoka;
- wykonane dotąd badania in vitro wskazują, że 30-50% szczepów *M. tuberculosis* opornych na ryfampicynę jest wrażliwych na ryfabutynę, tak więc nie ma pełnej oporności krzyżowej na te dwa antybiotyki;
- aktywność ryfabutyny in vivo wobec doświadczalnych zakażeń *M. tuberculosis* jest około 10× wyższa niż aktywność ryfampicyny, w zgodzie z wynikami badań in vitro.

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa (SPCs Mycobutin)

Według SPCs Mycobutin częstość działań niepożądanych oceniana była wg następującej skali: bardzo często ($\geq 1/10$), często (od $\geq 1/100$ do $<1/10$), niezbyt często (od $\geq 1/1000$ do $<1/100$), rzadko (od $\geq 1/10\ 000$ do $<1/1\ 000$), bardzo rzadko ($<1/10\ 000$) oraz częstotliwość nieznana.

Działania niepożądane występujące podczas stosowania produktu leczniczego Mycobutin:

Zaburzenia układu krwiotwórczego i krwi:

- bardzo często: leukopenia
- częste: niedokrwistość
- niezbyt często: pancytopenia, agranulocytoza, limfopenia, granulocytopenia, neutropenia, trombocytopenia, obniżony poziom białych krwinek, obniżony poziom neutrofilów, obniżony poziom płytek krwi

Zaburzenia immunologiczne:

- częste: wysypka
- niezbyt częste: nadwrażliwość, skurcz oskrzeli, eozynofilia

Zaburzenia dotyczące oka

- niezbyt częste: zapalenie błony naczyniowej, złogi w rogówce

Zaburzenia przewodu pokarmowego

- częste: nudności
- niezbyt częste: wymioty

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

- niezbyt częste: żółtaczką, wzrost aktywności enzymów wątrobowych we krwi

Zaburzenia skórne

- niezbyt częste: przebarwienia skóry

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

- częste: bóle mięśni
- niezbyt częste: bóle stawów

Objawy ogólne oraz lokalne zmiany po podaniu

- częste: gorączka

Informacje dotyczące bezpieczeństwa na podstawie URPL, EMA, FDA i WHO

W celu odnalezienia informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania analizowanego produktu dnia 2.01.2024 r. przeprowadzono przeszukanie na stronach internetowych następujących organizacji: EMA, GIS, FDA, URPL, WHO. W wyniku przeszukania nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania.

7.5. Ograniczenia badań i analizy

Ze względu na fakt, iż produkt Mycobutin sprowadzany w ramach importu docelowego we wskazaniach gruźlica wielolekooporna, mykobakterioza płuc oraz mykobakterioza dróg rodnych był już przedmiotem oceny Agencji w 2018 r. – raport nr OT.4311.13.2018¹⁰, niniejsza analiza kliniczna stanowi aktualizację opracowania z 2018 r.

W wyniku aktualizacji przeglądu nie odnaleziono nowych badań RCT w zakresie efektywności klinicznej ryfabutyny we wskazaniu gruźlica płuc wielolekooporna opublikowanych po 2018 r. W związku z tym w ramach przedmiotowego opracowania w skróty sposób przedstawiono dane z poprzednich opracowań Agencji.

W wyniku aktualizacji przeglądu nie odnaleziono badań RCT w zakresie efektywności klinicznej ryfabutyny we wskazaniach mykobakterioza płuc oraz mykobakterioza dróg rodnych opublikowanych po 2018 r.

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

W wyniku przeglądu, do oceny skuteczności i bezpieczeństwa produktu Mycobutin w powyższym wskazaniu wykorzystano przegląd systematyczny Hajikhani 2021 dotyczący stosowania ryfabutyny i ryfampicyny u pacjentów z infekcjami wywołanymi MAC (*Mycobacterium avium Complex*).

Należy przy tym zauważyć, iż przeprowadzona w ramach przeglądu Hajikhani 2021 metaanaliza badań charakteryzuje się szeregiem istotnych ograniczeń. Należy wskazać na bardzo wysoką niejednorodność wyników raportowanych w poszczególnych badaniach włączonych do metaanalizy (test I² na poziomie ok. 80-90%) oraz różnorodność schematów leczenia w ramach, których zastosowano ryfabutynę lub ryfampicynę. Ponadto, wyniki dla analizowano łącznie dla pacjentów z HIV lub bez, przy czym istnienie HIV jako choroby współistniejącej uwzględniono w 6/8 badań (85% pacjentów) dotyczących ryfabutyny¹¹ a w przypadku ryfampicyny 3/16 badań (13% pacjentów), co może wpływać na wartość uzyskanych wyników. W przeglądzie nie przedstawiono informacji dotyczących bezpieczeństwa.

¹⁰ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5409-32-2018-zlc>

¹¹ wszystkie badania dotyczące mykobakteriozy rozsianej uwzględnione do oceny skuteczności ryfabutyny

8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia ze zleceniem z dnia 24.11.2023 r. (PLD.45340.2784.2023.1.KSz), w okresie od stycznia 2022 roku do listopada 2023 r. w ramach importu docelowego sprowadzono: 36 opakowań Mycobutin we wskazaniu mykobakterioza płuc oraz 12 opakowań Mycobutin we wskazaniu mykobakterioza dróg rodnych. W okresie od stycznia 2022 r. do listopada 2023 r. nie sprowadzono leku Mycobutin w ramach importu docelowego w pozostałych ocenianych wskazaniach tj. gruźlica płuc wielolekooporna oraz mykobakterioza atypowa uogólniona.

Dodatkowo w załączeniu do zlecenia MZ przekazało cenę leku Mycobutin na poziomie 580,00 PLN za opakowanie 30 kapsułek (cena zawiera marżę hurtową).

Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 11. Zestawienie danych dotyczących refundacji wnioskowanego produktu leczniczego w ramach importu docelowego w ocenianych wskazaniach w okresie styczeń 2022 r. – 24.11.2023 r.

Wskazanie	Liczebność populacji: A – liczba unikalnych nr PESEL we wnioskach B – liczba pozytywnie rozpatrzonych wniosków	Liczba opakowań z wydaną zgodą na refundację	Kwota, na jaką wydano zgodę na refundację [PLN]	Inne produkty lecznicze sprowadzane w ramach importu docelowego we wnioskowanym wskazaniu
mykobakterioza płuc	A=1 B=3	36	20 880,00	Lamprene, Trecator, Cyclorine
mykobakterioza dróg rodnych	A=1 B=1	12	6 960,00	Lamprene, Cyclorine

W piśmie MZ znak PLD.45340.2445.2023.3.AB otrzymanego w ramach prac nad zleceniem dotyczącym wydawania zgód na refundację w ramach importu docelowego produktu leczniczego ARIKAYCE liposomal, amikacini sulfas, dyspersja do nebulizacji, ampułki 590 mg we wskazaniu: mykobakterioza płuc¹² wskazano następujące ceny produktów Lamprene, Trecator, Cyclorine:

- Lamprene, clofazimine kapsułki 100 mg w cenie 837,00 zł za opakowanie po 100 kapsułek,
- Trecator, ethionamid, tabletki 250 mg w cenie 3211,00 zł za opakowanie po 100 tabletek,
- Cyclorine, cycloserine kapsułki 250 mg w cenie 450,00 zł za opakowanie po 60 kapsułek.

Informacje o cenach pochodzą z raportów Zintegrowanego Systemu Monitorowania Obrotu Produktami Leczniczymi i są to ceny brutto sprzedaży leku do apteki.

8.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce

Zgodnie z art. 39 ust. 1 ustawy o refundacji produkty, które nie posiadają pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej mogą być wydawane po wniesieniu przez świadczeniobiorcę opłaty ryczałtowej, za opakowanie jednostkowe, pod warunkiem wydania zgody na ich refundację przez ministra właściwego do spraw zdrowia.

W celu oszacowania rocznego kosztu dla płatnika publicznego w związku z refundacją ocenianego produktu leczniczego we wskazaniach mykobakterioza płuc, dróg rodnych oraz mykobakterioza atypowa uogólniona przyjęto liczebność populacji na podstawie danych ze zlecenia MZ za lata 2022-2023. Zgodnie z powyższymi danymi liczebność populacji pacjentów, którzy uzyskali zgodę na import docelowy produktu Mycobutin we wskazaniu mykobakterioza wyniosła 2 pacjentów (szczegóły Tabela 11.)

¹² <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2023/1005-materialy-2023/8283-144-2023-zlc>

Dane dotyczące liczby składanych wniosków i zgód na refundację dla innych produktów leczniczych sprowadzanych zgodnie z pismem MZ we wnioskowanych wskazaniach, tj. Cyclocline (cycloserine); Lamprene, (clofazimine); Trecator (ethionamid), dla których opracowano raporty AOTMiT wskazują, że refundacja produktów leczniczych w ramach importu docelowego we wskazaniu mykobakterioza dotyczy pojedynczych pacjentów co pozwala przypuszczać, iż również w przypadku Mycobutin będą to pojedynczy chorzy.

Natomiast w przypadku wskazania gruźlica płuc wielolekooporna zakres liczby pacjentów, dla których sprowadzono leki Cyclocline (cycloserine); Lamprene, (clofazimine); Trecator (ethionamid) wyniósł 6-12 pacjentów.

Należy jednak zaznaczyć, że dla większości leków są to dane z roku 2021, stąd mogą być to dane nieaktualne.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12. Liczba składanych wniosków i zgód na refundację dla innych produktów leczniczych sprowadzanych w ramach importu docelowego we wnioskowanym wskazaniu

Produkt leczniczy	Wskazanie	Liczba unikalnych nr PESEL we wnioskach	Liczba pozytywnie rozpatrzonych wniosków	Rok oceny	Źródło
Trecator (etionamid)	Gruźlica płuc wielolekooporna	7	8	2021	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/175/RPT/2021%2012%2029%20OT%20Ethide_Trecator_211229_BIP.pdf
	Mykobakterioza płuc	1	1		
Cyclocline (cycloserine)	Gruźlica płuc wielolekooporna	12	22	2021	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/094/RPT/94_OT.4211.22.2021_Cycloserine_Capsules.pdf
	Mykobakterioza płuc	1	1		
Lamprene (clofazimine)	Gruźlica płuc wielolekooporna	6	1	2021	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/095/RPT/95_OT_4211_21_2021_Lamprene_BP.pdf
	Mykobakterioza płuc	3	2		

Biorąc pod uwagę dane MZ wskazujące na refundację produktów leczniczych w mykobakteriozie płuc i mykobakteriozie dróg rodnych w ramach importu docelowego u pojedynczych pacjentów oraz fakt, iż w okresie od 2022 r. do listopada 2023 r. nie sprowadzono leku Mycobutin w ramach importu docelowego w pozostałych ocenianych wskazaniach tj. gruźlica płuc wielolekooporna oraz mykobakterioza atypowa uogólniona oszacowano koszt terapii lekiem Mycobutin przypadający na jednego pacjenta.

Ponadto przedstawiono wariant oszacowania rocznego kosztu dla płatnika publicznego wynikający z refundacji produktu Mycobutin we wskazaniu mykobakterioza u 3 pacjentów, zgodnie z liczbą pacjentów, którzy uzyskali zgodę na import docelowy produktu Mycobutin (2 pacjentów) oraz biorąc pod uwagę wskazanie, w którym w okresie styczeń 2022 – listopad 2023 nie otrzymano żadnego wniosku – mykobakterioza atypowa uogólniona (przyjęto, że lek otrzyma 1 pacjent).

Ze względu na brak danych w zleceniu MZ dotyczących liczby pacjentów z gruźlicą płuc wielolekooporną, w oszacowaniach uwzględniono opinię [REDACTED] otrzymaną w ramach oceny produktu Mycobutin w 2013 r., w której w zakresie chorobowości w Polsce wskazano maksymalną liczbę pacjentów z gruźlicą wielolekooporną z zachowaną wrażliwością na ryfabutynę - 12 pacjentów.

Ponadto w ramach oszacowań przyjęto następujące założenia:

- zgodnie z danymi przekazanymi przez MZ przyjęto, że ceny leków uwzględniają marżę hurtową dla produktów wydawanych w trybie, o którym mowa w art. 39 ust. 1 ustawy o refundacji równą 10%;
- do ceny opakowania doliczono marżę detaliczną wskazaną dla danego przedziału ceny hurtowej zgodnie z Ustawą o refundacji. Cena ta została pomniejszona o opłatę ryczałtową ponoszoną przez pacjenta w wysokości 3,20 PLN za opakowanie;
- zgodnie z SPC Mycobutin w leczeniu mykobakteriozy ryfabutyna stosowana jest w dawce 450-600 mg (3-4 kapsułki) w leczeniu skojarzonym przez 6 miesięcy po uzyskaniu negatywnych posiewów. W leczeniu

gruźlicy płuc w dawce 150-450 mg (1-3 kapsułki) w skojarzeniu, przez co najmniej 6 miesięcy. W związku z tym oddzielnie oszacowano koszty stosowania dla leczenia gruźlicy i mykobakteriozy;

- w odniesieniu do czasu trwania leczenia przyjęto, że leczenie lekiem Micobutin u jednego pacjenta potrwa do 12 mies.;
- konserwatywnie przyjęto maksymalne dawki możliwe do zastosowania w danym wskazaniu.

Zestawianie cen oraz dane dotyczące dawkowania uwzględnione w niniejszym opracowaniu zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 13. Dane wejściowe uwzględnione w oszacowaniach

Nazwa preparatu, postać, opakowanie	Cena hurtowa brutto [PLN]*	Cena detaliczna [PLN]	Koszt NFZ (cena detaliczna pomniejszona o ryczałt) [PLN]	Dawkowanie przyjęte do oszacowań	Czas trwania leczenia [^]
Mycobutin (ryfabutyna) 150 mg x 30 tabl.	580,00	607,00	603,80	Gruźlica: 3 tabl. dziennie (450 mg) Mykobakterioza: 4 tabl. dziennie (600 mg)	1 rok [#]

*dane ze zlecenia MZ do niniejszego opracowania

[^]na podstawie SPC produktu Mycobutin

[#]przyjęto, że rok ma 365 dni

Oszacowane na podstawie powyższych założeń średnie roczne koszty leczenia dla płatnika publicznego 1 pacjenta z zastosowaniem produktu Mycobutin wynoszą:

- 29 405,06 PLN w leczeniu mykobakteriozy,
- 22 053,80 PLN w leczeniu gruźlicy.

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 wydatkami płatnika publicznego w wysokości:

- 88 215,18 PLN w leczeniu mykobakteriozy,
- 264 645,54 PLN w leczeniu gruźlicy.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 14. Roczny koszt stosowania produktu Mycobutin

Nazwa preparatu, postać, opakowanie	Średni dzienny koszt leczenia 1 pacjenta dla NFZ [PLN]	Średni roczny koszt leczenia 1 pacjenta dla NFZ [PLN]*	Liczebność populacji docelowej	Średni roczny koszt terapii populacji docelowej [PLN]
Mycobutin w leczeniu mykobakteriozy	80,51	29 405,06	3	88 215,18
Mycobutin w leczeniu gruźlicy	60,38	22 053,80	12	264 645,54

*przyjęto, że rok ma 365 dni

Głównymi ograniczeniami powyższych oszacowań są: niepewność w zakresie czasu trwania leczenia oraz niepewność co do liczby pacjentów, którzy będą stosować produkt Mycobutin, jeśli będzie finansowany w ramach importu docelowego. Należy jednak zwrócić uwagę, że w rzeczywistości populacja docelowa będzie dodatkowo ograniczona z uwagi na konieczność składania wniosków o import docelowy.

Ponadto w oszacowaniach przyjęto konserwatywnie maksymalną możliwą do zastosowania dawkę. Należy zwrócić uwagę, iż oceniany produkt może być stosowany w skojarzeniu z innymi lekami, co może się wiązać z mniejszym niż założono dawkowaniem. Zatem przyjęta do oszacowań dawka maksymalna może nie odpowiadać dawce stosowanej w rzeczywistej praktyce.

9. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot zlecenia MZ

Pismem z dnia 24.11.2023 r., znak PLD.45340.2784.2023.1.KSz (data wpływu do AOTMiT: 24.11.2023 r.), Minister Zdrowia 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. 2023 r., poz. 826, z późn. zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgód na refundację w ramach importu produktu leczniczego:

- Mycobutin, rifabutin, kapsułka 150 mg;

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

Ze względu na fakt, iż produkt Mycobutin sprowadzany w ramach importu docelowego we wskazaniach gruźlica wielolekooporna, mykobakterioza płuc oraz mykobakterioza dróg rodnych był już przedmiotem oceny Agencji w 2018 r. – raport nr OT.4311.13.2018¹³, niniejsze opracowanie stanowi aktualizację opracowania z 2018 r. w zakresie istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej, rekomendacji refundacyjnych oraz istnienia nowych dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej.

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

Problem zdrowotny

Gruźlica jest chorobą zakaźną, wywołaną przez prątki kwasooporne należące do *Mycobacterium tuberculosis complex* – *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum* i in.

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) występuje wtedy, gdy prątki są odporne na co najmniej izoniazyd i ryfampicynę.

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 r.ż. 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. Lekowrażliwość prątków była w Polsce znana u 90,7% chorych z dodatnimi wynikami posiewów.

W 2021 r. odnotowano 3 704 przypadki gruźlicy (zapadalność 9,7/100 000) w tym 3 553 przypadki gruźlicy płuc. Z kolei w 2022 r. odnotowano 4 314 przypadków gruźlicy (zapadalność 11,4/100 000) z czego 4 148 przypadków, to gruźlica płuc.

Mykobakteriozy to choroby wywołane przez prątki określane jako atypowe lub niegruźlicze (NTM – *non-tuberculous mycobacteria*, lub MOTT – *mycobacteria other than tuberculosis*).

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.

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 Państwowego Zakładu Higieny z 2023 r., liczba zachorowań na mykobakteriozy i inne bliżej nieokreślone zakażenia prątkowe (ICD-10: A31) w Polsce w 2021 roku wyniosła 96 (zapadalność 0,025/100 000) a w 2022 roku 135 (zapadalność 0,36/100 000), spośród których hospitalizowano odpowiednio 74,0% oraz 64,4% przypadków.

Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 11 grudnia 2023 r. w sprawie wykazu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2023 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. 2023.112), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce w leczeniu gruźlicy

¹³ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5409-32-2018-zlc>

wielolekoopornej i innych mykobakterioz są w ramach refundacji aptecznej: ryfampicyna, ryfampicyna w skojarzeniu z izoniazidem, pyrazynamid, ofloksacyna oraz chlorowoderek etambutolu. W leczeniu mykobakterioz refundowana jest również klarytromycyna.

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi dotyczącymi leczenia gruźlicy wielolekoopornej ryfabutyna nie jest wymieniana w ramach podstawowych schematów leczenia. Wytyczne wskazują na zastosowanie ryfabutyny alternatywnie do połączeń terapii z ryfampicyną u szczególnych grup pacjentów, przede wszystkim pacjentów z AIDS/HIV oraz w przypadkach gruźlicy odpornej na ryfampicynę.

W odniesieniu do mykobakterioz, w polskich wytycznych PTN AIDS 2023 w leczeniu zakażeń *Mycobacterium avium complex* u pacjentów z HIV 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. Leczenie *Mycobacterium kansasii* polega natomiast na terapii trójlekowej z zastosowaniem ryfampicyny lub ryfabutyny, izoniazidu (z witaminą B6) i etambutolu lub makrolidu (klarytromycyna lub azytromycyna).

W większości odnalezionych wytycznych dotyczących leczenia pacjentów z mykobakteriozą bez zakażenia HIV, wskazuje się na możliwość zastosowania ryfabutyny zamiast ryfampicyny.

Ponadto, zgodnie z danymi przekazanymi w zleceniu MZ 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 sprowadzono produkty: Cyclocline (cykloseryna) i Lamprene (klofazymina).

Biorąc powyższe pod uwagę, dobór schematów leczenia gruźlicy płuc wielolekoopornej oraz mykobakterioz zależy m.in. od rodzaju prątków, lokalizacji zmian, wrażliwości /oporności na lek, poprzedniego leczenia. W związku z powyższym zdecydowano się uznać, że produkt leczniczy Mycobutin nie ma w Polsce refundowanych komparatorów w ocenianym wskazaniu.

Rekomendacje kliniczne

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 3 rekomendacje dotyczące leczenia wielolekoopornej gruźlicy płuc (PTN AIDS 2023, ATS/CDC/ERS/IDSA 2019, WHO 2022 (z aktualizacją z 2023 r.)).

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 przeciwprątkowego w połączeniu z leczeniem antyretrowirusowym wskazano, że w wypadku 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 ryfabutyny 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 ryfabutyny.

W opracowaniu z 2018 r. uwzględniono wytyczne dotyczące leczenia MDR-TB 3 organizacji: Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc (PTChP 2013), WHO (WHO 2016), Canadian Tuberculosis Standards (CTS 2014A). W wytycznych PTChP 2013 wskazano wówczas, że RFB w przypadku leczenia gruźlicy, jest lekiem pierwszego rzutu i jest stosowana tylko w szczególnych sytuacjach np. u chorych na AIDS lub po przeszczepieniu narządów. W przypadku schematów leczenia gruźlicy odpornej na leki, RFB zastępuje ryfampicynę, w przypadku wystąpienia oporności na ryfampicynę, a zachowania wrażliwości na RFB. Wytyczne CTS 2014A zalecały (warunkowo) w przypadku oporności na ryfampicynę zbadanie wrażliwości in vitro na RFB. Jeśli nie stwierdza się oporności krzyżowej, należy dodać RFB do leczenia. RFB jest tak samo skuteczny jak ryfampicyna w leczeniu gruźlicy lekowrażliwej, ale dane na temat jej stosowania w przypadku MDR-TB są ograniczone. Wytyczne WHO 2016 tak samo jak obecnie nie wymieniały ryfabutyny w leczeniu MDR-TB.

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 3 rekomendacje dotyczące leczenia mykobakterioz (PTN AIDS 2023, międzynarodowy konsensus członków ATS/ERS/ESCMID/IDSA 2022 oraz wytyczne ATS/ERS/ESCMID/IDSA 2020).

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 ryfabutyny, 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*.

Rekomendacje refundacyjne

Ze względu na fakt, iż produkt Mycobutin sprowadzany w ramach importu docelowego we wskazaniach gruźlica wielolekooporna, mykobakterioza płuc oraz mykobakterioza dróg rodnych był już przedmiotem oceny Agencji w 2018 r. (raport nr OT.4311.13.2018) przeprowadzono aktualizację wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych. W wyniku aktualizacji nie odnaleziono rekomendacji dotyczących powyższych wskazań opublikowanych po 2018 r.

Zgodnie z opracowaniem AOTMiT z 2018 r. odnaleziono 1 rekomendację refundacyjną na stronie HAS z roku 2015, odnoszącą się do innego produktu leczniczego zawierającego substancję czynną „rifabutinum” – Ansatipine. Komisja pozytywnie zarekomendowała wpisanie leku Ansatipine (rifabutinum, kapsułki 150 mg) na listę leków refundowanych we wskazaniach: profilaktyczne leczenie zakażeń MAC u osób zakażonych wirusem HIV, leczenie zakażeń MAC u osób zakażonych wirusem HIV oraz leczenie gruźlicy wielolekoopornej, w szczególności z opornością na ryfampicynę. Proponowany poziom refundacji: 65%.

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dla produktu Mycobutin we wskazaniu mykobakterioza atypowa uogólniona.

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

Gruźlica płuc wielolekooporna

W wyniku aktualizacji przeglądu nie odnaleziono badań RCT w zakresie efektywności klinicznej ryfabutyny we wskazaniu gruźlica płuc wielolekooporna opublikowanych po dacie ostatniego przeglądu. W związku z tym, w ramach przedmiotowego opracowania w skróty sposób przedstawiono dane z poprzednich opracowań Agencji.

- Raport AOTMiT z 2013 r. (AOTM-OT-431-19/2013) - podsumowanie wyników

Davies 2007/2010

Cel: Podsumowanie i ocena wyników z badań klinicznych porównujących schematy połączenia leków zawierających ryfabutynę ze schematami zawierającymi ryfampicynę w leczeniu wcześniej nieleczonej gruźlicy płuc, gruźlicy wielolekoopornej i gruźlicy na tle zakażenia HIV.

Wyniki: Nie wykazano statystycznie istotnej różnicy między schematami zawierającymi ryfabutynę i ryfampicynę w odniesieniu uzyskiwanych wyleczeń¹⁴ (RR: 1,00 (95%CI: 0,96-1,04), 553 uczestników) lub wystąpienia nawrotu choroby¹⁵ (RR: 1,23 (95%CI: 0,45;3,35); metaanaliza 2 badań, 448 uczestników).

Raportowano brak IS różnic w odniesieniu do ilości raportowanych zdarzeń niepożądanych (RR: 1,42 (95%CI 0,88;2,31), metaanaliza 3 badań, 714 pacjentów).

Wnioski autorów publikacji: Zastępowanie ryfampicyny przez ryfabutynę w pierwszej linii leczenia gruźlicy nie jest zalecane przy obecnie dostępnych dowodach. Pacjenci zakażeni wirusem HIV przy jednocześnie potwierdzonej gruźlicy są grupą, która najprawdopodobniej może odnieść największą korzyść kliniczną z tej terapii. Przy czym ze względu na małą liczebność tej podgrupy pacjentów w badaniach, niezbędne jest przeprowadzenie badań klinicznych wysokiej jakości klinicznych dotyczących skuteczności ryfabutyny w terapii pacjentów z gruźlicą, szczególnie z współistniejącym zakażeniem HIV.

¹⁴Negatywny wynik posiewu na obecność *M. tuberculosis* w po zakończeniu 6 mies. okresu leczenia.

¹⁵Pozytywny wynik posiewu na obecność *M. tuberculosis* do dwóch lat po zakończeniu terapii.

- Raport AOTMiT z 2018 r. (OT.4311.13.2018) - podsumowanie wyników

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania analitycy Agencji odnaleźli 1 badanie spełniające predefiniowane kryteria włączenia do analizy klinicznej dla wskazania gruźlica płuc wielolekooporna – badanie RCT *Yan 2018* (ryzyko błędu systematycznego w badaniu oceniono na umiarkowane).

W badaniu porównywano 2 schematy leczenia: w grupie badanej schemat 5MxfPARfbEZ, złożony z moksyfloksacyny, pazyniazydu, ryfabutyiny, etambutolu i pyrazynamidu oraz w grupie kontrolnej schemat 2HREZS/6HRE, złożony z izoniazydu, ryfampicyny, pyrazynamidu, etambutolu i streptomycyny.

Skuteczność leczenia stwierdzono u 70,5% pacjentów w grupie badanej i u 63,1% pacjentów w grupie kontrolnej. Różnica wyników nie była istotna statystycznie.

W badaniu *Yan 2018* w grupie badanej stosowanie leków doprowadziło do wystąpienia działań niepożądanych u 44 pacjentów, a w grupie kontrolnej u 9 pacjentów. Częstotliwość działań niepożądanych w grupie badanej wyniosła 7,4%, natomiast w grupie kontrolnej 3,1%, przy czym różnica była istotna statystycznie ($p=0,01$).

Mykobakteriozy

W wyniku aktualizacji przeglądu nie odnaleziono nowych badań RCT w zakresie efektywności klinicznej ryfabutyiny we wskazaniach mykobakterioza płuc oraz mykobakterioza dróg rodnych opublikowanych po 2018 r.

Dla wskazania mykobakterioza atypowa uogólniona, w wyniku przeglądu do opracowania włączono najbardziej aktualny przegląd systematyczny - Hajikhani 2021 dotyczący stosowania ryfabutyiny i ryfampicyny u pacjentów z infekcjami wywołanymi MAC (*Mycobacterium avium Complex*).

Hajikhani 2021

Przegląd systematyczny, którego celem była analiza wyników skuteczności stosowania ryfabutyiny względem ryfampicyny w leczeniu mykobakteriozy wywołanej MAC (*Mycobacterium avium Complex*).

Systematyczny przegląd baz danych (EMBASE, PubMed) wykonano do 18 lutego 2020 r. Na potrzeby przeglądu, sukces terapeutyczny zdefiniowano jako konwersję kultury (negatywny wynik posiewu) oraz brak zakończenia prowadzonego leczenia z powodu nawrotu choroby.

W ramach przeglądu odnaleziono 5 badań RCT oraz 1 badanie prospektywne jednoramienne dotyczące stosowania ryfabutyiny w schemacie wielolekowym u pacjentów z rozsianą infekcją MAC i współistniejącym HIV (Benson 2003, Cohn 1999, Gordin 1999, Shafran 1996, Dautzenberg 1996, Haefner 1999) oraz 2 badania dotyczące mykobakteriozy płuc wywołanej MAC (Griffith 2000, Jo 2014).

Do oceny ryfampicyny wykorzystano 1 badanie prospektywne jednoramienne, w którym wzięli udział pacjenci z rozsianą infekcją MAC i współistniejącym AIDS poddani terapii schematem 5-cio lekowym (Kemper 1992) oraz 3 badania RCT, 1 badanie prospektywne jednoramienne oraz 11 retrospektywnych dotyczących pacjentów z mykobakteriozą płuc (Miwa 2014, Jenkins 2008, Kobashi 2007, Lam 2006, Asakura 2019, Cadelis 2017, Kadota 2017, Park 2017, Elender 2016, Fujita 2016, Shimomura 2015, Ito 2014, Kim 2011, Tanaka 1999, Wallace 1996).

Ogółem do przeglądu włączono 1 576 pacjentów z 24 badań (549 – uwzględnionych w ocenie ryfabutyiny; 1 027 uwzględnionych w ocenie ryfampicyny).

Uzyskany w wyniku metaanalizy 8 badań wskaźnik skuteczności (ang. *pooled treatment success rate*) ryfabutyiny wyniósł 54,7% (95%CI: 41,0-67,0%; test I²: 88%). W przypadku ryfampicyny wskaźnik oszacowany na podstawie wyników 16 badań wyniósł 67,5% (95%CI: 55,7-77,4%; test I²: 90%).

Skumulowany wskaźnik skuteczności oszacowany w podgrupie pacjentów z rozsianą infekcją MAC (ang. *dissminated disease*) wyniósł odpowiednio 56,8% (95%CI: 44,7-68,2%) dla ryfabutyiny 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 ryfampicyny.

W ramach wniosków autorzy przeglądu wskazują na porównywalne wskaźniki skuteczności ryfabutyiny i ryfampicyny w leczeniu zakażeń MAC, przy czym istnieje konieczność przeprowadzenia dużych randomizowanych badań porównujących ryfampicynę z ryfabutiną w różnych podgrupach pacjentów szczególnie w zależności od współwystępowania zakażenia wirusem HIV.

Przeprowadzona w ramach przeglądu Hajikhani 2021 metaanaliza badań charakteryzuje się szeregiem istotnych ograniczeń. Należy wskazać na bardzo wysoką niejednorodność wyników raportowanych w poszczególnych badaniach włączonych do metaanalizy (test I² na poziomie ok. 80-90%) oraz różnorodność schematów leczenia w ramach, których zastosowano ryfabutinę lub ryfampicynę. Ponadto, dane analizowano łącznie dla pacjentów z HIV lub bez, przy czym istnienie HIV jako choroby współistniejącej uwzględniono w 6/8 badań (85% pacjentów)

dotyczących ryfabutyiny¹⁶ a w przypadku ryfampicyny 3/16 badań (13% pacjentów), co może wpływać na wartość uzyskanych wyników. W przeglądzie nie przedstawiono informacji dotyczących bezpieczeństwa.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia ze zleceniem w okresie od stycznia 2022 roku do listopada 2023 r. w ramach importu docelowego sprowadzono: 36 opakowań Mycobutin we wskazaniu mykobakterioza płuc oraz 12 opakowań Mycobutin we wskazaniu mykobakterioza dróg rodnych dla pojedynczych pacjentów (1 pacjent mykobakterioza płuc; 1 pacjent – mykobakterioza dróg rodnych). W powyższym okresie nie sprowadzono leku Mycobutin w pozostałych ocenianych wskazaniach tj. gruźlica płuc wielolekooporna oraz mykobakterioza atypowa uogólniona.

Przedstawiono wariant oszacowania rocznego kosztu dla płatnika publicznego wynikający z refundacji produktu Mycobutin we wskazaniu mykobakterioza u 3 pacjentów, zgodnie z liczbą pacjentów, którzy uzyskali zgodę na import docelowy produktu Mycobutin (2 pacjentów) oraz biorąc pod uwagę wskazanie, w którym w okresie styczeń 2022 – listopad 2023 nie otrzymano żadnego wniosku – mykobakterioza atypowa uogólniona (przyjęto, że lek otrzyma 1 pacjent).

Ze względu na brak danych w zleceniu MZ dotyczących liczby pacjentów z gruźlicą płuc wielolekooporną, w oszacowaniach uwzględniono opinię [redacted] otrzymaną w ramach oceny produktu Mycobutin w 2013 r., w której w zakresie chorobowości w Polsce wskazano maksymalną liczbę pacjentów z gruźlicą wielolekooporną z zachowaną wrażliwością na ryfabutyinę - 12 pacjentów.

Przyjęto, że leczenie lekiem Micobutin u jednego pacjenta potrwa 12 mies. oraz maksymalne dawki leku możliwe do zastosowania w danym wskazaniu (600 mg/dobę - mykobakterioza; 450 mg/dobę – gruźlica).

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 wydatkami płatnika publicznego w wysokości:

- 88 215,18 PLN w leczeniu mykobakterioz (29 405,06 PLN/1 pacjenta),
- 264 645,54 PLN w leczeniu gruźlicy (22 053,80 PLN/1 pacjenta).

Głównymi ograniczeniami powyższych oszacowań są: niepewność w zakresie czasu trwania leczenia oraz niepewność co do liczby pacjentów, którzy będą stosować produkt Mycobutin, jeśli będzie finansowany w ramach importu docelowego. Należy jednak zwrócić uwagę, że w rzeczywistości populacja docelowa będzie dodatkowo ograniczona z uwagi na konieczność składania wniosków o import docelowy.

Ponadto w oszacowaniach przyjęto konserwatywnie maksymalną możliwą do zastosowania dawkę. Należy zwrócić uwagę, iż oceniany produkt może być stosowany w skojarzeniu z innymi lekami, co może się wiązać z mniejszym niż założono dawkowaniem. Zatem przyjęta do oszacowań dawka maksymalna może nie odpowiadać dawce stosowanej w rzeczywistej praktyce.

Opinie ekspertów

W toku prac Agencja wystąpiła łącznie do 7 ekspertów klinicznych z prośbą o przygotowanie opinii dotyczących stosowania wnioskowanych preparatów w analizowanym wskazaniu. Do momentu ukończenia pracy nad niniejszym raportem nie otrzymano opinii.

Produkt Mycobutin był przedmiotem oceny Agencji w roku 2013 we wskazaniach: mykobakterioza płuc, gruźlica wielolekooporna płuc, włóknisto-jamista powikłana Aspergilloma (raport nr AOTM-OT-431-19/2013) oraz w roku 2018 we wskazaniach gruźlica płuc wielolekooporna, mykobakterioza płuc, mykobakterioza dróg rodnych (raport nr OT.4311.13.2018). Łącznie w ramach powyższych ocen otrzymano opinie od 6 ekspertów: [redacted], prof. dr hab. n. med. Ryszarda Chazan Konsultanta Wojewódzkiego ds. chorób płuc, prof. dr hab. n. med. Jerzego Kozielskiego Konsultanta Wojewódzkiego ds. chorób płuc, dr n. med. Roberta Kieszko Konsultanta Wojewódzkiego w dz. chorób płuc, dr hab. n. med. Marka Gogacza Konsultanta Wojewódzkiego w dz. położnictwa i ginekologii oraz prof. dr hab. n. med. Krzysztofa Czajkowskiego Konsultanta Krajowego w dz. ginekologii i położnictwa. Eksperci zgodnie wskazali, że finansowanie ryfabutyiny ze środków publicznych jest zasadne u pacjentów z gruźlicą płuc wielolekooporna, mykobakteriozą płuc i mykobakteriozą dróg rodnych. W odniesieniu do gruźlicy wskazano na możliwość jej stosowania w przypadkach MDR-TB wywołanej przez prątki o zachowanej lekowrażliwości na ryfabutyinę. W kontekście mykobakteriozy w otrzymanych opiniach wskazywano przede wszystkim, iż ryfabutyna powinna być dostępna wśród leków przeciwpłatkowych do leczenia wybranych mykobakterioz – głównie MAC, a jej głównym wskazaniem jest leczenie mykobakteriozy u pacjentów z HIV.

¹⁶ wszystkie badania dotyczące mykobakteriozy rozsianej uwzględnione do oceny skuteczności ryfabutyiny

10. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Ahuja 2012** Ahuja SD, Ashkin D, Avendano M, et al.: Multidrug resistant pulmonary tuberculosis treatment regimens and patient outcomes: an individual patient data meta-analysis of 9,153 patients. *PLoS Med* 2012; 9(8): e1001300
- Asakura 2019** Asakura T., Suzuki S., Fukano H., et al. (2019). Sitafloraxacin-Containing Regimen for the Treatment of Refractory *Mycobacterium avium* Complex Lung Disease. *Open Forum Infect. Dis.* 6 (4), ofz108. doi:10.1093/ofid/ofz108
- Benson 2003** Benson C. A., Williams P. L., Currier J. S., et al. (2003). A Prospective, Randomized Trial Examining the Efficacy and Safety of Clarithromycin in Combination with Ethambutol, Rifabutin, or Both for the Treatment of Disseminated *Mycobacterium avium* Complex Disease in Persons with Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Clin. Infect. Dis.* 37 (9), 1234–1243. doi:10.1086/378807
- Cadelis 2017** Cadelis G., Ducrot R., Bourdin A., Rastogi N. (2017). Predictive Factors for a One-Year Improvement in Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease: An 11-year Retrospective and Multicenter Study. *Plos Negl. Trop. Dis.* 11 (8), e0005841. doi:10.1371/journal.pntd.0005841
- Cohn 1999** Cohn D. L., Fisher E. J., Peng G. T., et al. (1999). A Prospective Randomized Trial of Four Three-Drug Regimens in the Treatment of Disseminated *Mycobacterium avium* Complex Disease in AIDS Patients: Excess Mortality Associated with High-Dose Clarithromycin. *Terry Beirn Community Programs for Clinical Research on AIDS. Clin. Infect. Dis.* 29 (1), 125–133. doi:10.1086/520141
- Dautzenberg 1996** Dautzenberg B., Olliaro P., Ruf B., et al. (1996). Rifabutin versus Placebo in Combination with Three Drugs in the Treatment of Nontuberculous Mycobacterial Infection in Patients with AIDS. *Clin. Infect. Dis.* 22 (4), 705–708. doi:10.1093/clinids/22.4.705
- Davies 2007** Davies GR, Cerri S, Richeldi L. Rifabutin for treating pulmonary tuberculosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 4. Art. No.: CD005159. DOI: 10.1002/14651858.CD005159.pub2.
- Ellender 2016** Ellender C. M., Law D. B., Thomson R. M., Eather G. W. (2016). Safety of IV Amikacin in the Treatment of Pulmonary Non-Tuberculous Mycobacterial Disease. *Respirology* 21 (2), 357–362. doi:10.1111/resp.12676
- Fujita 2016** Fujita K., Fujita M., Ito Y., et al. (2016). Preliminary Evaluation of a Sitafloraxacin-Containing Regimen for Relapsed or Refractory Pulmonary *Mycobacterium avium* Complex Disease. *Open Forum Infect. Dis.* 3 (3), ofw147. doi:10.1093/ofid/ofw147
- Gordin 1999** Gordin F. M., Sullam P. M., Shafran S. D., et al. (1999). A Randomized, Placebo-Controlled Study of Rifabutin Added to a Regimen of Clarithromycin and Ethambutol for Treatment of Disseminated Infection with *Mycobacterium avium* Complex. *Clin. Infect. Dis.* 28 (5), 1080–1085. doi:10.1086/514748
- Griffith 2000** Griffith D. E., Brown B. A., Cegielski P., et al. (2000). Early Results (At 6 Months) with Intermittent Clarithromycin-Including Regimens for Lung Disease Due to *Mycobacterium avium* Complex. *Clin. Infect. Dis.* 30 (2), 288–292. doi:10.1086/313644
- Haefner 1999** Haefner M., Funke-Kissling P., Pfyffer G. E., et al. (1999). Clarithromycin, Rifabutin and Clofazimine for Treatment of Disseminated *Mycobacterium avium* Complex Disease in AIDS Patients. *Clin. Drug Invest.* 17 (3), 171–178. doi:10.2165/00044011-199917030-00001
- Hajikhani 2021** Hajikhani B, Nasiri MJ, Adkinson BC, et al. Comparison of Rifabutin-Based Versus Rifampin-Based Regimens for the Treatment of *Mycobacterium avium* Complex: A meta-Analysis Study. *Front Pharmacol.* 2021 Sep 7;12:693369.
- HKCS/BMRC 1992** Hong Kong Chest Service/British Medical Research Council. A controlled study of rifabutin and an uncontrolled study of ofloxacin in the retreatment of patients with pulmonary tuberculosis resistant to isoniazid, streptomycin and rifampicin. *Hong Kong Chest Service/ British Medical Research Council. Tubercle and Lung Disease* 1992;73(1):59–67
- Ito 2014** Ito Y., Hirai T., Fujita K., et al. (2014). The Influence of Environmental Exposure on the Response to Antimicrobial Treatment in Pulmonary Mycobacterial Avium Complex Disease. *BMC Infect. Dis.* 14 (1), 522. doi:10.1186/1471-2334-14-522
- Jenkins 2008** Jenkins P. A., Campbell I. A., Banks J., et al. (2008). Clarithromycin vs Ciprofloxacin as Adjuncts to Rifampin and Ethambutol in Treating Opportunist Mycobacterial Lung Diseases and an Assessment of *Mycobacterium vaccae* Immunotherapy. *Thorax* 63 (7), 627–634. doi:10.1136/thx.2007.087999
- Jo 2014** Jo K. W., Kim S., Lee J. Y., et al. (2014). Treatment Outcomes of Refractory MAC Pulmonary Disease Treated with Drugs with Unclear Efficacy. *J. Infect. Chemother.* 20 (10), 602–606. doi:10.1016/j.jiac.2014.05.010
- Kadota 2017** Kadota J. I., Kurashima A., Suzuki K. (2017). The Clinical Efficacy of a Clarithromycin-Based Regimen for *Mycobacterium avium* Complex Disease: A Nationwide post-marketing Study. *J. Infect. Chemother.* 23 (5), 293–300. doi:10.1016/j.jiac.2017.01.007
- Kemper 1992** Kemper C. A., Meng T. C., Nussbaum J., et al. (1992). Treatment of *Mycobacterium avium* Complex Bacteremia in AIDS with a Four-Drug Oral Regimen. Rifampin, Ethambutol, Clofazimine, and Ciprofloxacin. The California Collaborative Treatment Group. *Ann. Intern. Med.* 116 (6), 466–472. doi:10.7326/0003-4819-116-6-466
- Kim 2011** Kim E. Y., Chi S. Y., Oh I. J., et al. (2011). Treatment Outcome of Combination Therapy Including Clarithromycin for *Mycobacterium avium* Complex Pulmonary Disease. *Korean J. Intern. Med.* 26 (1), 54–59. doi:10.3904/kjim.2011.26.1.54
- Kobashi 2007** Kobashi Y., Matsushima T., Oka M. (2007). A Double-Blind Randomized Study of Aminoglycoside Infusion with Combined Therapy for Pulmonary *Mycobacterium avium* Complex Disease. *Respir. Med.* 101 (1), 130–138. doi:10.1016/j.rmed.2006.04.002

Lam 2006 Lam P. K., Griffith D. E., Aksamit T. R., et al. (2006). Factors Related to Response to Intermittent Treatment of Mycobacterium avium Complex Lung Disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 173 (11), 1283–1289. doi:10.1164/rccm.200509-1531OC

Miwa 2014 Miwa S., Shirai M., Toyoshima M., et al. (2014). Efficacy of Clarithromycin and Ethambutol for Mycobacterium avium Complex Pulmonary Disease. A Preliminary Study. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 11 (1), 23–29. doi:10.1513/AnnalsATS.201308-266OC

Park 2017 Park S., Jo K. W., Lee S. D., et al. (2017). Clinical Characteristics and Treatment Outcomes of Pleural Effusions in Patients with Nontuberculous Mycobacterial Disease. *Respir. Med.* 133, 36–41. doi:10.1016/j.rmed.2017.11.005

Shafraan 1996 Shafraan S. D., Singer J., Zarowny D. P., et al. (1996). A Comparison of Two Regimens for the Treatment of Mycobacterium avium Complex Bacteremia in AIDS: Rifabutin, Ethambutol, and Clarithromycin versus Rifampin, Ethambutol, Clofazimine, and Ciprofloxacin. Canadian HIV Trials Network Protocol 010 Study Group. *N. Engl. J. Med.* 335 (6), 377–383. doi:10.1056/NEJM199608083350602

Shimomura 2015 Shimomura H., Ono A., Imanaka K., et al. (2015). Retrospective Investigation of Combination Therapy with Clarithromycin and Levofloxacin for Pulmonary Mycobacterium avium Complex Disease. *J. Pharm. Health Care Sci.* 1, 24. doi:10.1186/s40780-015-0025-4

Tanaka 1999 Tanaka E., Kimoto T., Tsuyuguchi K., et al. (1999). Effect of Clarithromycin Regimen for Mycobacterium avium Complex Pulmonary Disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 160 (3), 866–872. doi:10.1164/ajrccm.160.3.9811086

Wallace 1996 Wallace R. J. Jr., Brown B. A., Griffith D. E., et al. (1996). Clarithromycin Regimens for Pulmonary Mycobacterium avium Complex. The First 50 Patients. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 153 (6 Pt 1), 1766–1772. doi:10.1164/ajrccm.153.6.8665032

Rekomendacje kliniczne i finansowe

ATS/CDC /ERS/IDSA 2019 Nahid P, Mase SR, Migliori GB, Sotgiu G, Bothamley GH, Brozek JL, Cattamanchi A, Cegielski JP, Chen L, Daley CL, Dalton TL, Duarte R, Fregonese F, Horsburgh CR Jr, Ahmad Khan F, Kheir F, Lan Z, Lardizabal A, Lauzardo M, Mangan JM, Marks SM, McKenna L, Menzies D, Mitnick CD, Nilsen DM, Parvez F, Peloquin CA, Raftery A, Schaaf HS, Shah NS, Starke JR, Wilson JW, Wortham JM, Chorba T, Seaworth B. Treatment of Drug-Resistant Tuberculosis. An Official ATS/CDC/ERS/IDSA Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019 Nov 15;200(10):e93-e142. doi: 10.1164/rccm.201909-1874ST. Erratum in: *Am J Respir Crit Care Med.* 2020 Feb 15;201(4):500-501. PMID: 31729908; PMCID: PMC6857485.

ATS/ERS/ESCMID/ IDSA 2020 Daley CL, Iaccarino JM, Lange C, et al. Treatment of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: an official ATS/ERS/ESCMID/IDSA clinical practice guideline. *Eur Respir J* 2020; 56: 2000535 [https://doi.org/10.1183/13993003.00535-2020].

ERS/ECDC 2018 Migliori GB, et al. ERS/ECDC Statement: European Union standards for tuberculosis care, 2017 update. *European Respiratory Journal* May 2018, 51 (5) 1702678

PTN AIDS 2023 M Parczewski, M Witak-Jędra, B Aksak-Wąs. Zasady opieki nad osobami zakażonymi HIV. Zalecenia PTN AIDS 2023

HAS 2005 Commission de la transparence: Avis 20 juillet 2005: Examen du dossier de la spécialité inscrite pour une durée de 5 ans à compter du 18 avril 2000 (JO du 21 mai 2000) ANSATIPINE 150 mg, gélule B/30 (CIP: 336 069-6) [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct031860.pdf] dostęp 2023.07.23.

WHO 2022 WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

Pozostałe publikacje

PZH 2023 Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny 2023, Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2022 roku, https://www.wold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2022/Ch_2022.pdf (data dostępu 21.12.2023 r.)

Raport AOTM-OT-431-19/2013 Raport ws. zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego: Mycobutin (rifabutinum) kapsułki á 150 mg we wskazaniach: mykobakterioza płuc, gruźlica wielolekooporna, gruźlica płuc włóknisto-jamista powikłana Aspergilloma

Raport OT.4311.13.2018 Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację: Mycobutin (rifabutinum) we wskazaniach Gruźlica płuc wielolekooporna, Mykobakterioza płuc, Mykobakterioza dróg rodnych (BIP 32/2018) <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5409-32-2018-zlc> (data dostępu 29.12.2023 r.)

Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 104/2013 Rekomendacja nr 104/2013 z dnia 12 sierpnia 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Mycobutin (rifabutinum), kapsułki á 150 mg, we wskazaniach: mykobakterioza płuc, gruźlica wielolekooporna, gruźlica płuc włóknisto-jamista powikłana Aspergilloma (źródło: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/134/REK/RP_104_2013_mycobutin.pdf data dostępu: 28.12.2023 r.)

Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 49/2018 Rekomendacja nr 49/2018 z dnia 16 maja 2018 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Mycobutin (rifabutinum) we wskazaniu: gruźlica płuc wielolekooporna, mykobakterioza płuc oraz mykobakterioza dróg rodnych (źródło: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/032/REK/RP_49_2018.pdf data dostępu: 28.12.2023 r.)

Stanowisko RP nr 165/2013 Stanowisko Rady Przejrzystości nr 165/2013 z dnia 12 sierpnia 2013 r. w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Mycobutin (rifabutinum) kapsułki á 150 mg we wskazaniach: mykobakterioza płuc, gruźlica wielolekooporna, gruźlica płuc włóknisto-jamista powikłana Aspergilloma (źródło: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/134/SRP/U_23_400_130812_stanowisko_165_Mycobutin.pdf data dostępu: 28.12.2023 r.)

**Stanowisko RP
nr 50/2018**

Stanowisko Rady Przejrzystości nr 50/2018 z dnia 14 maja 2018 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Mycobutin (rifabutinum) we wskazaniach: gruźlica wielolekooporna, mykobakterioza płuc, mykobakterioza dróg rodnych (źródło: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/032/SRP/U_18_155_180514_stanowisko_50_Mycobutin_i_mport_docelowy.pdf data dostępu 28.12.2023 r.)

11. Załączniki

11.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 15. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via Pubmed – data wyszukiwania: 15.12.2023 r.

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	rifabutin[MeSH Terms]	2 244
2	((rifabutin[Title/Abstract]) OR (mycobutin[Title/Abstract])) OR (rifabutinum[Title/Abstract])	1 463
3	(Mycobacterium[MeSH Terms]) OR (Tuberculosis[MeSH Terms])	267 369
4	((((tuberculosis[Title/Abstract]) OR (mycobacteri*[Title/Abstract])) OR (MOTT[Title/Abstract])) OR (NTM[Title/Abstract]))	287 555
5	(rifabutin[MeSH Terms]) OR (((rifabutin[Title/Abstract]) OR (mycobutin[Title/Abstract])) OR (rifabutinum[Title/Abstract]))	2 933
6	((Mycobacterium[MeSH Terms]) OR (Tuberculosis[MeSH Terms])) OR (((tuberculosis[Title/Abstract]) OR (mycobacteri*[Title/Abstract])) OR (MOTT[Title/Abstract])) OR (NTM[Title/Abstract]))	334 131
7	((rifabutin[MeSH Terms]) OR (((rifabutin[Title/Abstract]) OR (mycobutin[Title/Abstract])) OR (rifabutinum[Title/Abstract]))) AND (((Mycobacterium[MeSH Terms]) OR (Tuberculosis[MeSH Terms])) OR (((tuberculosis[Title/Abstract]) OR (mycobacteri*[Title/Abstract])) OR (MOTT[Title/Abstract])) OR (NTM[Title/Abstract])))	1 118
8	((rifabutin[MeSH Terms]) OR (((rifabutin[Title/Abstract]) OR (mycobutin[Title/Abstract])) OR (rifabutinum[Title/Abstract]))) AND (((Mycobacterium[MeSH Terms]) OR (Tuberculosis[MeSH Terms])) OR (((tuberculosis[Title/Abstract]) OR (mycobacteri*[Title/Abstract])) OR (MOTT[Title/Abstract])) OR (NTM[Title/Abstract]))),,from 2018 - 2023	242
9	((rifabutin[MeSH Terms]) OR (((rifabutin[Title/Abstract]) OR (mycobutin[Title/Abstract])) OR (rifabutinum[Title/Abstract]))) AND (((Mycobacterium[MeSH Terms]) OR (Tuberculosis[MeSH Terms])) OR (((tuberculosis[Title/Abstract]) OR (mycobacteri*[Title/Abstract])) OR (MOTT[Title/Abstract])) OR (NTM[Title/Abstract]))) Filters: Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Systematic Review, from 2018 - 2023	17

Tabela 16. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid – data wyszukiwania: 15.12.2023 r.

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp rifabutin/	6 983
2	(rifabutin or rifabutinum or mycobutin).ab,kw,ti.	2 033
3	1 or 2	7 128
4	exp tuberculosis/	226 532
5	exp mycobacteriosis/	271 303
6	exp Mycobacterium/	131 070
7	(tuberculosis or mycobacteri* or NTM or MOTT).ab,kw,ti.	268 752
8	4 or 5 or 6 or 7	368 993
9	3 and 8	4 653
10	limit 9 to (embase and yr="2018 -Current")	847
11	limit 10 to (meta analysis or "systematic review" or (clinical trial or randomized controlled trial or controlled clinical trial or multicenter study or phase 1 clinical trial or phase 2 clinical trial or phase 3 clinical trial or phase 4 clinical trial))	51

Tabela 17. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane – data wyszukiwania: 15.12.2023 r.

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Rifabutin] explode all trees	150
#2	(rifabutin):ti,ab,kw	270
#3	(mycobutin):ti,ab,kw	1

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#4	(rifabutinum):ti,ab,kw	0
#5	MeSH descriptor: [Mycobacterium] explode all trees	818
#6	MeSH descriptor: [Tuberculosis] explode all trees	3 340
#7	(Tuberculosis):ti,ab,kw	7 882
#8	(mycobacteri*):ti,ab,kw	2 382
#9	(MOTT):ti,ab,kw	8
#10	(NTM):ti,ab,kw	134
#11	#1 or #2 or #3 or #4	270
#12	#5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10	8 933
#13	#11 and #12 with Cochrane Library publication date from Jan 2018 to Dec 2023	82

11.2. Diagram metodologii dotyczącej włączenia badań

