



## Rekomendacja nr 34/2013

z dnia 18 marca 2013 r.

### Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych

### w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu lecniczego Pendysin (penicylina benzatynowa), ampułki 1 200 000 j.m. we wskazaniach: obrzęk limfatyczny kończyn i róża nawrotowa

**Prezes Agencji rekomenduje** wydawanie zgód na refundację w ramach procedury zapotrzebowania na sprowadzenie z zagranicy produktu leczniczego nieposiadającego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, niezbędnego dla ratowania życia lub zdrowia pacjenta (import docelowy), produktu leczniczego Pendysin (penicylina benzatynowa), ampułki 1 200 000 j.m. we wskazaniach: obrzęk limfatyczny kończyn i róża nawrotowa.

#### Uzasadnienie rekomendacji

**Prezes Agencji**, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Pendysin (penicylina benzatynowa), ampułki 1 200 000 j.m., we wskazaniach: obrzęk limfatyczny kończyn i róża nawrotowa.

Stosowanie antybiotykoterapii za pomocą penicyliny benzatynowej w przebiegu obrzęku limfatycznego kończyn oraz róży nawrotowej ma na celu zwalczanie zakażeń bakteryjnych oraz zapobieganie nawrotom zakażeń.

Postępowanie to jest zgodne z aktualnym stanem wiedzy medycznej i aktualnymi wytycznymi.

#### Przedmiot wniosku

Produkt leczniczy Pendysin (penicylina benzatynowa) nie posiada ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i tym samym brak go w Rejestrze Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium RP oraz we wspólnotowym Rejestrze Produktów Leczniczych. Może być jednak sprowadzany z zagranicy jeżeli jego zastosowanie jest niezbędne dla ratowania życia lub zdrowia pacjenta, na warunkach i w trybie określonym w art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271, z późn. zm.), tj. na podstawie zapotrzebowania, wystawianego przez szpital albo lekarza prowadzącego leczenie poza szpitalem, potwierdzonego przez konsultanta z danej dziedziny medycyny. Minister właściwy do spraw zdrowia może wydać zgodę na refundację sprowadzanego leku, na podstawie art. 39 ustawy o refundacji. Lek jest wtedy wydawany świadczeniobiorcy po wniesieniu opłaty ryczałtowej.



## Problem zdrowotny

Zlecenie MZ dotyczy dwóch problemów zdrowotnych tj. obrzęku limfatycznego kończyn oraz róży nawrotowej.

Obrzęk limfatyczny (ICD10: I89.0 – obrzęk chłonny niesklasyfikowany gdzie indziej, I97.2 – zespół obrzęku chłonnego po usunięciu sutka, Q82.0 – wrodzony obrzęk chłonny) jest obrzękiem tkanek spowodowanym zastojem chłonki, która gromadzi się w skutek wrodzonych wad lub nabytego uszkodzenia naczyń chłonnych. Najczęściej zlokalizowany jest w skórze i tkance podskórnej. Obrzęk limfatyczny w następstwie limfadenektomii lub zakażenia rozwija się po kilkumiesięcznym lub nawet wieloletnim okresie utajenia. Mediatory odpowiedzi zapalnej doprowadzają do nasilonych procesów włóknienia i do lokalnego upośledzenia odporności. Zastój chłonki jest powodem przewlekłego procesu zapalnego w skórze i tkance podskórnej o różnym nasileniu. Dochodzi do proliferacji keranocytów i fibroblastów, przerostu tkanki tłuszczowej, gromadzenia się kolagenu oraz rozpadu włókien kolastyny. Charakterystyczne objawy dla obrzęku limfatycznego kończyny dolnej to: stwardnienie skóry przodostopia i nasady drugiego palca stopy, uniemożliwiające pochwycenie skóry w fałd (objaw Stemmera), obrzęk palców stóp powodujący ich zniekształcenie.

Powikłania obrzęku limfatycznego polegające na nawracających zakażeniach skóry i tkanki podskórnej występują w zajętej części ciała zwykle u 20-40% chorych. Dominujące objawy to nasilenie obrzęków i zaczerwienienie skóry, ból w kończynie oraz podwyższona temperatura ciała. W leczeniu zakażeń empirycznie stosuje się antybiotyki, np. penicyliny odporne na penicylinazę. Ciężkie zakażenia wymagają podawania antybiotyków na drodze dożylniej. W celu zapobiegania nawrotom zakażenia może być konieczna, oprócz starannej pielęgnacji skóry i unikania urazów, profilaktyczna antybiotykoterapia np. penicyliną benzatynową 1 200 000 j.m.

Obrzęk limfatyczny jest przewlekłą chorobą o niekorzystnym rokowaniu. Istotnie pogarsza jakość życia chorych, ale nie ma wpływu na jego długość. Rokowanie we wtórnych obrzękach limfatycznym zależy w dużej mierze od choroby podstawowej. Prawidłowe i systematyczne leczenie powoduje u zdecydowanej większości chorych zmniejszenie obrzęku i kontrolę objętości kończyny.

Podstawową metodą leczenia obrzęku limfatycznego kończyn jest tzw. kompleksowa terapia limfatyczna, obejmująca techniki drenażu limfatycznego, bandażowanie kompresyjne i gimnastykę odbarczającą. Jako wspomagającą metodę leczenia można stosować masaż pneumatyczny.

W przypadku obrzęku limfatycznego kończyn nie odnaleziono dokładnych danych epidemiologicznych dla Polski. Pierwotny obrzęk limfatyczny, związany z zaburzoną budową i funkcją naczyń chłonnych, najczęściej występuje u kobiet. Do wystąpienia objawów najczęściej dochodzi powyżej 35 r. ż. Wtórny obrzęk limfatyczny jest natomiast konsekwencją zmian patologicznych w układzie limfatycznym, takich jak: filarioza, zapalenia, urazy, radioterapia, zabiegi chirurgiczne, nowotwory. U ok. 300 mln ludzi na świecie obrzęk limfatyczny kończyn jest wynikiem niewydolności żylniej.

Róża (ICD10: A46) jest ostrym stanem zapalnym skóry i tkanki podskórnej, cechującym się wysoką temperaturą ciała i szybkim przebiegiem. Zmiany chorobowe najczęściej umiejscowione są na twarzy, a także na kończynach dolnych. Różę wywołują zakażenia paciorkowcowe skóry, następujące w wyniku urazów mechanicznych bądź upośledzenia krążenia żylnego lub chłonnego (róża nawrotowa), lub też w wyniku przedostawania się do skóry z wewnątrzustrojowych ognisk zakaźnych.

Zmiany chorobowe szerzą się drogami chłonnymi. Powikłaniami róży są ropowica w tkance podskórnej oraz zapalenie naczyń chłonnych i żylnych. W ciężkich przypadkach róży może dojść do martwicy i zgorzeli. W wyniku nawrotów choroby może wystąpić trwały obrzęk głównie w obrębie twarzy, narządów płciowych lub kończyn, tzw. słońiowaczna.

Zgodnie z aktualnymi danymi Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny – Zakład Epidemiologii w 2011 r. w Polsce odnotowano 3 425 zachorowań na różę (wg kodu ICD10- A46), co w przeliczeniu na 100 tys. mieszkańców daje współczynnik zapadalności na poziomie

ok 8,9. Ok 55% spośród tych chorych wymagało hospitalizacji. Jednocześnie dane za 2010 r. wskazują, że zapadalność na różę w Polsce znajdowała się na niższym poziomie 8,2 na 100 tys. mieszkańców.

### Opis wnioskowanego świadczenia

W związku z brakiem dostępu do Charakterystyki Produktu Leczniczego Pendysin, poniższe informacje zebrano w oparciu o dane na temat penicyliny benzatynowej ogółem.

Penicylina benzatynowa jest pochodną penicyliny benzylowej o przedłużonym działaniu. Bakteriobójczy mechanizm działania leku polega na hamowaniu biosyntezy ściany komórkowej namnażających się komórek bakterii. W wyniku blokowania aktywności transpeptydazy penicylina hamuje tworzenie wiązań między pentapeptydami mukopolisacharydu ściany komórkowej bakterii. W dalszym etapie, w skutek aktywacji hydrolaz komórkowych dochodzi do lizy komórki bakteryjnej. Benzylpenicylina benzatynowa jest wrażliwa na działanie  $\beta$ -laktamazy.

Z uwagi na brak dostępnej Charakterystyki Produktu Leczniczego dla produktu Pendysin® (penicylina benzatynowa) brak jest dostępu do danych dotyczących szczegółowych wskazań zarejestrowanych wnioskowanego produktu.

Zasady realizacji świadczenia w Polsce określa Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 21 marca 2012 r. w sprawie sprowadzania z zagranicy produktów leczniczych niezbędnych dla ratowania życia lub zdrowia pacjenta dopuszczonych do obrotu bez konieczności uzyskania pozwolenia, którego podstawą ustawową jest art. 4 ust. 7 pkt 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 r., Nr 45, poz. 271, z późn. zm.).

### Alternatywna technologia medyczna

W oparciu o wytyczne kliniczne oraz dane pochodzące z dowodów naukowych, jako świadczenia alternatywne do stosowania benzylpenicyliny benzatynowej w obrzęku limfatycznym oraz róży nawrotowej, można wskazać inne antybiotyki stosowane w leczeniu zakażeń: erytromycyna, penicylina V, przeciwgronkowcowych penicyliny (np. oksacylina lub nafcylina) klarytromycyna, amoksycylina, klindamycyna, cefalosporyny (np. cefazolina), piperacylina/tazobaktam z opcjonalnym dodatkiem wankomycyny.

Według opinii eksperta klinicznego, z powodu niedostępności preparatu Debecylina (*benzathini benzylpenicillinum*) w odniesieniu do wnioskowanego produktu leczniczego, brak jest obecnie technologii alternatywnych.

### Skuteczność kliniczna

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono 5 badań dotyczących stosowania penicyliny benzatynowej w leczeniu nawrotów zapalenia tkanki łącznej, róży oraz obrzęku limfatycznego oraz 4 opisy przypadków wymieniające penicylinę benzatynową, jako standardową terapię przeciwko nawrotom zapalenia tkanki łącznej. Odnalezione badania cechowała niska jakość.

Podstawowym wnioskiem nierandomizowanego badania bez grupy kontrolnej było stwierdzenie dużej tolerancji penicyliny benzatynowej. W retrospektywnym badaniu z losowo dobraną grupą kontrolną i badaną wykazano, że stosowanie penicyliny benzatynowej skutecznie zapobiega wznowom nawracającego zapalenie skórno-limfatyczne (*dermatolymphangioadenitis* DLA). W nierandomizowanym badaniu z grupą kontrolną uzyskano zmniejszenie liczby nawrotów zapalenia w grupie badanej, ale różnica w wynikach nie była istotna statystycznie. Z kolei w jednoramiennym badaniu bez grupy kontrolnej stwierdzono wstępnie, że penicylina benzatynowa zmniejsza liczbę epizodów *dermatolymphangioadenitis* (DLA) w grupie pacjentów z obrzękiem limfatycznym i uznano za zasadne przeprowadzenie dalszych badań RCT. Autorzy nierandomizowanego badania z grupą kontrolną uznali, że stosowanie penicyliny benzatynowej zapobiega nawrotom róży i zalecili oszacowanie stosunku kosztów do korzyści takiej terapii.

W trzech z czterech włączonych opisów przypadków analizowano pacjentów z różą nawrotową, u których stosowano penicylinę G benzatynową, jako jeden z antybiotyków stosowanych

w profilaktycznej antybiotykoterapii. U części pacjentów wystąpił nawrót choroby pomimo zastosowania profilaktyki antybiotykowej. Odnaleziono dodatkowo jedną publikację opisującą przypadki zakażenia tkanki łącznej, gdzie u większości pacjentów stosowano penicylinę G benzatynową.

### **Skuteczność praktyczna**

Brak danych

### **Bezpieczeństwo stosowania**

W badaniach włączonych do analizy klinicznej nie odnotowano wystąpienia wysypki skórnej czy reakcji alergicznej, a żaden z chorych nie przerwał leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Główny powód przerywania leczenia to sposób podawania leku (iniekcje).

W 2009 r. FDA wystosowała ostrzeżenie, o prawdopodobieństwie wystąpienia podczas leczenia penicyliną benzatynową oraz innymi antybiotykami biegunki wywołanej przez *Clostridium difficile*.

Z uwagi na brak dostępnej Charakterystyki Produktu Leczniczego dla produktu Pendysin (penicylina benzatynowa) odniesiono się do danych na temat Debecyliny (*benzathini benzylpenicillinum*) dostępnych w jej ChPL. Zebrane na tej podstawie informacje wskazują, że możliwymi działaniami niepożądanymi stosowania benzylopenicyliny benzatynowej mogą być m.in.: reakcje uczuleniowe, nadkażenia opornymi bakteriami i drożdżakami, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, choroby nerek, neutropenia, eozynofilia, trombocytopenia, niedokrwistość hemolityczna, limfadenopatia.

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Departament Polityki Lekowej i Farmacji Ministerstwa Zdrowia wskazał, że analizowana technologia medyczna w 2012 r. sprowadzona była na podstawie 88 wniosków we wskazaniu obrzęk limfatyczny kończyn, 4 wniosków we wskazaniu róża nawrotowa, oraz 27 wniosków we wskazaniu obrzęk limfatyczny kończyn (brak wniosków we wskazaniu róża). W przypadku wszystkich wniosków wyrażono zgodę na sprowadzenie leku. Przyjmując założenie, że liczba wniosków odpowiada liczbie unikalnych numerów pesel można stwierdzić, że w Polsce jest rocznie ok. 100 chorych wymagających terapii lekiem Pendysin® w rozważanych wskazaniach.

Łączna kwota zgód (netto) na import docelowy we wskazaniu obrzęk limfatyczny kończyn w roku 2012 wynosiła 92 400 zł oraz 1 236 zł w 2013 r. i 5 324 zł we wskazaniu róża nawrotowa.

Średnia ważona cena netto importowanego produktu Pendysin wyniosła ok 44,81 PLN za ampułkę (jako wagę przyjęto liczbę sprowadzonych ampułek leku).

Polski odpowiednik, produkt Debecylina produkowany przez Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne „Polfa” S.A. (aktualnie niedostępny na terenie RP), zgodnie z danymi ze stycznia 2013 r. kosztował ok. 3,98 PLN netto za fiolkę 1 200 000 j.m.

### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 rekomendacje kliniczne oraz 3 dokumenty odnoszące się do finansowania penicyliny G benzatynowej (benzylopenicyliny benzatynowej).

W odnalezionych rekomendacjach klinicznych zalecane jest stosowanie antybiotyków w leczeniu zakażeń w obręku limfatycznym i róża nawrotowej oraz zakażeń skóry i tkanki łącznej ogółem. Wśród rekomendowanych antybiotyków można wskazać: erytromycynę, penicylinę G benzatynową, penicylinę V, przeciwgronkowcowe penicyliny (np. oksacylinę lub nafcylinę), klarytromycynę, amoksycylinę, klindamycynę, cefalosporyny (np. cefazolinę), piperacylinę/tazobaktam z opcjonalnym dodatkiem wankomycyny. Wybór antybiotyku uzależniony jest od linii leczenia oraz charakteru zakażenia.

W profilaktyce nawrotów zakażeń rekomendowane jest stosowanie penicyliny benzatynowej w dawce 1 200 000 j.m. domięśniowo co 4 tyg. oraz leczenie powstałych maceracji skóry między palcami, nawilżanie skóry emolientami oraz zmniejszanie obrzęku poprzez unoszenie kończyny, pończochy uciskowe, pompy ciśnieniowe oraz leki moczopędne.

W zakresie rekomendacji i informacji refundacyjnych odnaleziono receptariusze oraz listy leków stosowanych w Kanadzie oraz Nowej Zelandii, gdzie umieszczono penicylinę G benzatynową w dawkach 1 200 000 j.m./2ml , 1 000 000 j.m./ml , 1 200 000 j.m./2,3 ml.

#### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 13.02.2013 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLD-460-18074-2/AL/13), odnośnie zbadania zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Pendysin (penicylina benzatynowa) ampułki 1 200 00 j.m., we wskazaniach: obrzęk limfatyczny kończyn, róża nawrotowa, na podstawie art. 31 e ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (tj. Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.), w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 53/2013 z dnia 18 marca 2013 r. w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Pendysin (penicylina benzatynowa) ampułki 1 200 000 j.m. we wskazaniach: obrzęk limfatyczny kończyn, róża nawrotowa.

#### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 53/2013 z dnia 18 marca 2013 r. w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Pendysin (penicylina benzatynowa) ampułki 1 200 000 j.m. we wskazaniach: obrzęk limfatyczny kończyn, róża nawrotowa.
2. Raport ws. zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Nr: AOTM-OT-0431-4/2013. Pendysin (penicylina benzatynowa) ampułki 1 200 000 j.m., we wskazaniach: obrzęk limfatyczny kończyn, róża nawrotowa.
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego.