



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

Rada uważa za zasadne wydawanie zgody na refundację produktu leczniczego Pendysin (penicylina benzatynowa), ampułki 1 200 000 j.m. we wskazaniach: obrzęk limfatyczny kończyn i róża nawrotowa, 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).

Uzasadnienie

Leczenie obrzęku limfatycznego kończyn oraz róży nawrotowej za pomocą antybiotykoterapii ma na celu zwalczanie zakażeń bakteryjnych oraz zapobieganie nawrotom zakażeń. Profilaktyczna antybiotykoterapia penicyliną benzatynową jest zgodna z aktualnym stanem wiedzy medycznej i aktualnymi wytycznymi. Skuteczność leczenia uzasadnia zastosowanie penicyliny benzatynowej, refundowanej w ramach procedury zapotrzebowania na sprowadzenie z zagranicy produktu leczniczego nieposiadającego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, u chorych, u których z powodów klinicznych nie jest możliwe stosowanie alternatywnych metod antybiotykoterapii.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zbadania zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Pendysin (penicylina benzatynowa), ampułki 1 200 000 j.m. we wskazaniach: obrzęk limfatyczny kończyn i róża nawrotowa. Oceniany produkt leczniczy nie jest zarejestrowany w procedurze centralnej (EMA) ani dopuszczony do obrotu na terenie Polski. Zasady realizacji świadczenia określa Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 21 marca 2012 roku w sprawie sprowadzania z zagranicy produktów leczniczych niezbędnych dla ratowania życia lub zdrowia pacjenta dopuszczonych do obrotu bez konieczności uzyskania pozwolenia. Podstawą prawną ww. Rozporządzenia jest art. 4 ust. 7. pkt 2 ustawy z dnia 6 września 2001 roku – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 roku Nr 45 poz. 271 z późn. zm.).

Ministerstwo Zdrowia wyraziło zgodę na wykonanie skróconej oceny ww. świadczenia opieki zdrowotnej, ograniczonej do oceny skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa, z wykorzystaniem dostępnych informacji dotyczących rejestracji ww. produktu leczniczego oraz uzupełnioną o ewentualne informacje dotyczące badań pierwotnych, przegląd dostępnych rekomendacji klinicznych, rekomendacji refundacyjnych dla tego leku na świecie oraz opinie ekspertów klinicznych.



Problem zdrowotny

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. 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.

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 bakterii do skóry z wewnątrzustrojowych ognisk zakaźnych. Najczęstszym drobnoustrojem patogennym są paciorkowce grupy A, rzadziej G lub C. W leczeniu róży stosowane są półsyntetyczne penicyliny i różne generacje cefalosporyn przez okres 10-14 dni. Miejscowo zalecane jest również stosowanie kompresów i maści ichtiolowej.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnego, penicyliny wrażliwe na β -laktamazy, Kod ATC: J01CE08.

Penicylina benzatynowa jest pochodną penicyliny benzylowej o przedłużonym działaniu. Bakteriobójczy mechanizm działania leku polega na hamowaniu biosyntezy ściany komórkowej namnażających się komórek bakterii. Lek jest aktywny in vitro wobec:

- Paciorkowców (z wyjątkiem *Enterococcus*), w tym *Streptococcus pneumoniae*;
- Gronkowców (*Staphylococcus* spp., tylko szczepy β -laktamazo-ujemne);
- *Neisseria gonorrhoeae* (tylko szczepy β -laktamazo-ujemne);
- *Neisseria meningitidis*;
- *Corynebacterium diphtheriae*;
- *Bacillus anthracis*;
- *Clostridium* spp.;
- *Actinomyces bovis*;
- *Streptobacillus moniliformis*;
- *Listeria monocytogenes*;
- *Leptospira* spp.;
- *Treponema pallidum* (bardzo duża wrażliwość na bakteriobójcze działanie benzylopenicyliny).

Oporność na działanie benzylopenicyliny wykazują gronkowce wytwarzające penicylinazę (90-95% wszystkich szczepów). Benzylopenicylina nie przenika do wnętrza komórki, w związku z czym nie działa na drobnoustroje wewnątrzkomórkowe.

Dawka leku zależy od ciężkości zakażenia, wrażliwości drobnoustroju wywołującego zakażenie, stanu pacjenta, wieku i masy ciała. Penicylinę benzatynową należy podawać wyłącznie głęboko domięśniowo. Najczęściej stosowaną dawką u dorosłych jest od 1 200 000 j.m. do 2 400 000 j.m. jednorazowo lub w dawkach podawanych co 1 do 4 tygodni. Nie należy przekraczać dobowej dawki 2 400 000 j.m. Czas leczenia zależy od ciężkości i rodzaju zakażenia.

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu przez FDA dla produktu zawierającego penicylinę benzatynową (Permapen): 16.12.1952 r. Data pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej produktu Debecylina: 23.06.1996 r.

Produkt leczniczy nie został zarejestrowany w procedurze centralnej (EMA).

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

W przypadku produktu Debecylina zarejestrowane wskazania obejmują leczenie zakażeń wywołanych przez wrażliwe na penicylinę benzatynową drobnoustroje, gdy konieczne jest niezbyt wysokie, ale długo utrzymujące się stężenie antybiotyku we krwi w następujących przypadkach:

- zakażenia górnych dróg oddechowych wywołane przez wrażliwe paciorkowce,
- choroby weneryczne – kiła,
- zapobieganie nawrotom ostrych rzutów gorączki reumatycznej i zapaleniu wsierdza, kłębuszkowemu zapaleniu nerek.

U dzieci wskazana jest wyłącznie w zapobieganiu chorobie reumatycznej i zapaleniu wsierdza.

Alternatywne technologie medyczne

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

Według opinii jednego z ekspertów klinicznych, z powodu niedostępności preparatu Debecylina nie ma technologii alternatywnych do wnioskowanego leku.

Skuteczność kliniczna

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono 5 badań dotyczących stosowania penicyliny benzatynowej w leczeniu nawrotów zapalenia tkanki łącznej, róży oraz obrzęku limfatycznego: Vignes 2006, Olszewski 2005, Wang 1997, Olszewski 1996. W wyniku przeglądu odnaleziono także 4 opisy przypadków (Koster 2007, Leclerc 2007, Lazzarini 2005, Bernardes 2002) wymieniające penicylinę benzatynową jako standardową terapię przeciwko nawrotom zapalenia tkanki łącznej.

W badaniu Vignes 2006 penicylinę benzatynową podawano pacjentkom z obrzękiem kończyn górnych w następstwie raka piersi. Podstawowym wnioskiem z tego nierandomizowanego badania bez grupy kontrolnej było stwierdzenie dużej tolerancji penicyliny benzatynowej. W retrospektywnym badaniu z losowo dobraną grupą kontrolną i badaną, Olszewski 2005, wykazano, że stosowanie penicyliny benzatynowej skutecznie zapobiega nawrotom DLA (nawracające zapalenie skórno-limfatyczne, dermatolymphangiadenitis). W nierandomizowanym badaniu z grupą kontrolną Wang 1997 uzyskano zmniejszenie liczby nawrotów zapalenia w grupie badanej, ale różnica w wynikach nie była istotna statystycznie. Z kolei w jednoramiennym badaniu bez grupy kontrolnej Olszewski 1996 stwierdzono wstępnie, że penicylina benzatynowa zmniejsza liczbę epizodów DLA w grupie pacjentów z obrzękiem limfatycznym i uznano za zasadne przeprowadzenie dalszych badań RCT. Autorzy badania Duvanel 1985 (nierandomizowane, 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

Nie odnaleziono danych.

Bezpieczeństwo stosowania

Możliwymi działaniami niepożądanymi benzylopenicyliny benzatynowej na podstawie ChPL Debecylina są m.in.: reakcje uczuleniowe, nadkażenia opornymi bakteriami i drożdżakami, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, choroby nerek, neutropenia, eozynofilia, trombocytopenia, niedokrwistość hemolityczna, limfadenopatia.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Nie dotyczy.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Nie dotyczy.

Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej

Nie dotyczy.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

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 róży 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 ww. zakażeń rekomendowane jest stosowanie penicyliny benzatynowej w dawce 1 200 000 j.m. domięśniowo co 4 tyg. oraz leczenie 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./1 ml , 1 200 000 j.m./2,3 ml.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31 e ustawy z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (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 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. Nr 122, poz 696, z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych nr: AOTM-OT-0431-4/2013,

„Pendysin (penicylina benzatynowa) ampułki 1 200 000 j.m. we wskazaniach: obrzęk limfatyczny kończyn, róża nawrotowa”, marzec 2013 r.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Stanowisko eksperta przedstawione podczas posiedzenia Rady w dniu 18.03.2013 r.