



Opinia Rady Przejrzystości

nr 24/2014 z dnia 13 stycznia 2014 r.

w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancję czynną: fenoksymetylopenicylina w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego

*Rada Przejrzystości uważa za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancję czynną: fenoksymetylopenicylina w zakresie leczenia profilaktycznego u pacjentów z zaburzeniami odporności lub chorobami rozrostowymi układu krwiotwórczego oraz w zakresie leczenia profilaktycznego u pacjentów z zaburzeniami odporności lub chorobami rozrostowymi układu krwiotwórczego.*

**Uzasadnienie**

*Dostępne badania naukowe wskazują, że fenoksymetylopenicylina może być użytecznym środkiem w profilaktyce zakażeń u osób z zaburzeniami odporności i chorobami rozrostowymi układu krwiotwórczego oraz u osób po przeszczepie szpiku. Profil bezpieczeństwa leku jest dobrze poznany. Za dalszym finansowaniem leku przemawia również opinia ekspertów klinicznych oraz rekomendacje międzynarodowe.*

**Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia na podstawie art. 31 n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.) w związku z art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122 poz. 696 z późn. zm.) w sprawie zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych zawierających substancję czynną **fenoksymetylopenicylina** w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Niniejsza opinia dotyczy produktów wymienionych w poniższej tabeli.



Tabela 1. Produkty lecznicze zawierające substancję czynną fenoksymetylopenicylina, wymienione w załączniku A1a. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestacyjnych” do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 lutego 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2013 r. i wskazania, których dotyczy niniejsza opinia.

Lp. w zał. A1a	Substancja czynna	Nazwa, postać, zawartość, opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Wskazania pozarejestacyjne objęte refundacją, których dotyczy niniejsza opinia
898	fenoksymetylopenicylina	Ospen 1000, tabl. powł., 1000000 U, 12 tabl., 5909990070916	88.3, Penicylina do stosowania doustnego - penicylina fenoksymetylowa - stałe postaci farmaceutyczne	Leczenie zapobiegawcze u pacjentów po autologicznym lub allogenicznym przeszczepie szpiku; Leczenie profilaktyczne u pacjentów z zaburzeniami odporności lub chorobami rozrostowymi układu krwiotwórczego
899		Ospen 1500, tabl. powł., 1500000 j.m., 12 tabl., 5909990071012		
900		Ospen 750, zawiesina doustna, 750000 j.m./5ml, 60 ml (but.), 5909990363216	88.4, Penicylina do stosowania doustnego - penicylina fenoksymetylowa - płynne postaci farmaceutyczne	

Powyższe produkty i wskazania znajdują się również w załączniku A1a. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestacyjnych” do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2014 r.

### Problem zdrowotny

Choroby rozrostowe układu krwiotwórczego to między innymi białaczki, chłoniaki i szpiczak mnogi. Zaburzenia odporności to stan osłabionej lub całkowicie zniesionej zdolności układu odpornościowego człowieka do zwalczania chorób zakaźnych. Przeszczep szpiku kostnego to zabieg zastąpienia uszkodzonego lub zniszczonego szpiku, zdrowymi komórkami macierzystymi szpiku kostnego.

Główna przyczyna wtórnych niedoborów odporności ma zazwyczaj charakter mieszany. Może dotyczyć zarówno odpowiedzi swoistej oraz nieswoistej. Zaliczamy do nich między innymi zakażenia, nowotwory, leczenie immunosupresyjne, brak śledziony lub upośledzenie jej funkcji.

Niedobór odporności objawia się poprzez przewlekłe i nawracające zakażenia, rzadziej przez autoimmunizację. Cechą charakterystyczną takich zakażeń jest ich długotrwały i ciężki przebieg oraz fakt, że drobnoustroje, które w warunkach prawidłowej odporności rzadko wywołują zakażenie mogą być czynnikami etiologicznymi.

Postępowanie terapeutyczne polega na: unikaniu sytuacji sprzyjających zakażeniu, wyeliminowaniu przyczyny wtórnego niedoboru odporności, leczeniu substytucyjnym preparatami immunoglobulin, antybiotykoterapii profilaktycznej (amoksylicyna, kotrimoksazol, azytromycyna, klarytromycyna lub amoksylicyna z klawulaninem), stosowaniu czynników wzrostu (G-CSF lub GM-CSF) oraz podawaniu interferonów alfa i gamma.

Leczenie profilaktyczne zakażeń bakteryjnych u pacjentów z chorobami rozrostowymi układu krwiotwórczego ma na celu zmniejszyć ryzyko zgonu. Antybiotyki stosowane w leczeniu profilaktycznym to chinoliny, trimetoprym-sulfametoksazol, inne antybiotyki układowe i niewchłanialne antybiotyki. Najnowsze badania pokazują, że chinolony powodują mniej działań niepożądanych i dają lepsze wyniki niż inne klasy antybiotyków.

### Opis wnioskowanej technologii medycznej

Fenoksymetylopenicylina jest penicyliną do stosowania doustnego, o silnym działaniu przeciwbakteryjnym. Działa bakteriobójczo na wrażliwe, rozmnażające się drobnoustroje poprzez hamowanie syntezy ściany komórkowej. Zakres działania fenoksymetylopenicyliny pokrywa się z zakresem działania benzylopenicyliny, obejmuje: grupy A, C, G, H, L i M paciorkowców, Streptococcus pneumoniae, gronkowce nie wytwarzające penicylinazy i Neisseriae spp., Erysipelothrix rhusiopathiae, Listeria spp., Copynebacterium spp., Bacillus anthracis, Actinomyces spp., Streptobacillus spp., Pasteurella multocida, Spirillum minus, krętki i inne drobnoustroje spiralne (Leptospira, Treponema, Borrelia i inne), a także wiele gatunków wrażliwych bakterii beztlenowych

(np. Peptococcus spp., Peptostreptococcus spp., rodzaj Clostridium, rodzaj Fusobacterium i inne). Pośród szczepów enterokoków (grupa D paciorkowców) tylko niektóre są wrażliwe.

### **Alternatywne technologie medyczne**

Do refundowanych technologii alternatywnych zaliczyć można następujące substancje czynne: ciprofloxacynum; sulfamethoxazolom + trimethoprimum.

### **Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania**

Przeprowadzono wyszukiwanie w następujących bazach informacji: Medline, Embase i Cochrane Library. Do przeglądu kwalifikowano badania pierwotne oraz opracowania wtórne opublikowane wyłącznie w języku angielskim, francuskim, niemieckim i polskim.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 4 publikacje: dwa prospektywne badania z randomizacją (Zinner 1994, Gaston 1986), jedno prospektywne badanie eksperymentalne z historyczną grupą kontrolną (Castagnola 1995) oraz jedno badanie retrospektywne (Delarive 2000).

W badaniu Zinner 1994 porównywano stosowanie doustnej penicyliny V + doustna pefloksacylna z placebo + pefloksacylna w profilaktycznym leczeniu zakażeń u pacjentów z białaczką, chłoniakami i guzami litymi (po przeszczepie szpiku kostnego lub bez przeszczepu). Gorączka lub zakażenie bez gorączki wystąpiło u 190 (71%) pacjentów leczonych profilaktycznie penicyliną V + pefloksacylną, w grupie pacjentów przyjmujących placebo + pefloksacylnę gorączka lub zakażenie bez gorączki wystąpiło u 213 (80%) pacjentów (RD = -9%, (95%CI: -16%; -1%)). Bakteriemia wystąpiła u 38 (14%) pacjentów leczonych penicyliną V i 58 (22%) przyjmujących placebo (RD = -8% (95%CI: 14%; -1%)), różnica w bakteriemii wystąpiła głównie za sprawą mniejszej ilości zakażeń streptokokami.

Badanie Gaston 1986 porównywało stosowanie profilaktyki doustną penicyliną V vs placebo u dzieci z anemią sierpowatą. Badanie zakończono przedwcześnie (po 8 miesiącach), w tym czasie u 2 (na 105) pacjentów z grupy penicyliny V i u 13 (na 110) pacjentów z grupy placebo odnotowano zakażenie pneumokokami. Ryzyko względne wyniosło 0,16 (95%CI: 0,04; 0,70).

Castagnola 1995 było badaniem mającym na celu porównanie profilaktyki doustną penicyliną V z brakiem leczenia profilaktycznego u dzieci poddanych przeszczepowi szpiku kostnego z powodu guzów lub chorób rozrostowych krwi. U pacjentów leczonych profilaktycznie penicyliną V gorączka wystąpiła u 102/105 (97%) pacjentów, natomiast w historycznej grupie kontrolnej gorączka wystąpiła u 75/79 (95%) pacjentów. U 17/105 (16%) pacjentów u których stosowano penicylinę V zdiagnozowano bakteriemie (paciorkowiec u 7/17 (41%) pacjentów). W historycznej grupie kontrolnej bakteriemie stwierdzono u 15 (20%) z nich, w tym u 13/15 (87%) pacjentów był to paciorkowiec.

Badanie Delarive 2000 dotyczyło porównania profilaktycznego leczenia cyprofloksacylną wraz z penicyliną V w porównaniu z brakiem profilaktycznego leczenia u dorosłych pacjentów z przedłużoną neutropenią leczonych z powodu nowotworów złośliwych układu krwiotwórczego. Gorączka lub zakażenie bez gorączki wystąpiło w 34 przypadkach (83% wszystkich obserwacji) u pacjentów u których zastosowano profilaktykę, natomiast u pacjentów nie leczonych profilaktycznie odnotowano 68 (96% wszystkich obserwacji) takich przypadków (p=0,05).

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

Dane dotyczące kosztów refundacji fenoksymetylopenicyliny pochodzą z komunikatów DGL udostępnianych przez NFZ i obejmują okres od stycznia 2012 r. do września 2013 r. Ze względu na dostępne dane na wykresach przedstawiono koszty i ilość opakowań dla wszystkich refundowanych w Polsce wskazań (on label + off-label) zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków w zakresie refundacji aptecznej. Średnie miesięczne koszty refundacji fenoksymetylopenicyliny oscylowały w okolicach 200 000 PLN.

### **Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

W ramach wyszukiwania odnaleziono 3 pozytywne rekomendacje odnoszące się do populacji:

- chorych z zaburzeniami odporności ze względu na brak lub uszkodzenie śledziony i dzieci z anemią sierpowatą,
- pacjenci z chorobami rozrostowymi układu krwiotwórczego,
- pacjentów po allogenicznym przeszczepie krwiotwórczych komórek macierzystych.

Dwie rekomendacje były negatywne i odnosiły się do stosowania uzupełniającej profilaktyki antybiotykowej nakierowanej na zapobieganie zakażeniom patogenami gram dodatnimi (np. penicyliną V), jako uzupełnienie profilaktyki fluorochinolonami u chorych z chorobami rozrostowymi układu krwiotwórczego.

### **Dodatkowe uwagi Rady**

Brak uwag.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przedstawia opinię jak na wstępie.

.....  
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości  
prof. Rafał Suwiński

### **Tryb wydania stanowiska**

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 p. 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.) w związku ze zleceniem MZ na podstawie art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych i art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.). z uwzględnieniem opracowania Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-OT-434-32/2013, Fenoksymetylopenicylina we wskazaniach: Leczenie profilaktyczne u pacjentów z zaburzeniami odporności lub chorobami rozrostowymi układu krwiotwórczego; Leczenie zapobiegawcze u pacjentów po autologicznym lub allogenicznym przeszczepie szpiku. Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie oceny zasadność finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego, 09.01.2014 r.

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

1. Nie dotyczy.