



Rekomendacja nr 157/2014

z dnia 23 czerwca 2014 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych

**w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację
produktu leczniczego InfectoMyk (natamycinum), maść oczna
10 mg/g, we wskazaniu: grzybicze owrzodzenie rogówki**

Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego InfectoMyk (natamycinum), maść oczna 10 mg/g, we wskazaniu: grzybicze owrzodzenie rogówki.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa, że skuteczność stosowanej miejscowo natamycyny została potwierdzona w odnalezionych dowodach naukowych dla wnioskowanej substancji w postaci 5% zawiesiny ocznej w leczeniu grzybiczego zapalenia rogówki. Brak jest dowodów naukowych dotyczących zastosowania produktu leczniczego Infectomyk - maść oczna 1% w leczeniu grzybiczego owrzodzenia rogówki, jednak doświadczenie kliniczne i opinie ekspertów potwierdzają jego skuteczność we wnioskowanym wskazaniu.

Prezes przychyliła się do sugestii Rady Przejrzystości, że w ramach importu decelowego w Polsce preferowane byłoby sprowadzanie 5% zawiesiny ocznej natamycyny, której skuteczność we wnioskowanym wskazaniu potwierdziły badania kliniczne.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia na podstawie art. 31e ustawy o świadczeniach i w związku z art. 39 ust. 3 ustawy o refundacji dotyczy zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego InfectoMyk (natamycinum), maść oczna 10 mg/g, we wskazaniu: grzybicze owrzodzenie rogówki.

Obecnie natamycyna do stosowania okulistycznego jest lekiem nieposiadającym pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, może jednak być sprowadzana z zagranicy jeżeli jej 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, potwierdzone przez konsultanta z danej dziedziny medycyny. Na wniosek, Minister Zdrowia może wydać decyzję o objęciu refundacją sprowadzonego leku, na podstawie art. 39 ustawy o refundacji. Lek jest wtedy wydawany świadczeniobiorcy po wniesieniu opłaty ryczałtowej.



Problem zdrowotny

Do najczęstszych patogenów wywołujących grzybicze zapalenia rogówki należą: grzyby nitkowate (*Aspergillus i Fusarium sp.*) oraz grzyby drożdżakowe (*Candida albicans*). Zapalenie nitkowate jest zazwyczaj poprzedzone urazem oka materiałem organicznym (drewno, roślina) i spotyka się je głównie na terenach rolniczych. Zapalenie wywołane przez *Candida albicans* dotyczy zaś rogówki z wcześniej istniejącym przewlekłym schorzeniem lub chorych o obniżonej odporności organizmu (np. leczonych immunosupresyjnie).

Dolegliwości zaczynają się stopniowo. Chorzy odczuwają początkowo uczucie ciała obcego i dyskomfortu oraz narastający powoli ból oka. Występuje również osłabienie ostrości wzroku i nadwrażliwość na światło. W badaniu przedmiotowym obserwuje się szereg objawów nieswoistych: silny nastrzyk spojówek, ubytek nabłonka rogówki, odczyn zapalny w komorze przedniej, nacieczenie ropne rogówki (suppuracja) i poziom ropy na dnie komory przedniej (*hypopyon*). Wśród objawów swoistych dominuje charakterystyczny naciek rogówkowy o pierzastych granicach i uniesionych brzegach, szorstkiej strukturze i szaro-brązowym zabarwieniu. Od strony śródbłonna widoczne są osady, a niekiedy także płytka śródbłonkowa. Naciek rogówkowy może być otoczony zmianami satelitarnymi i immunologicznym nacieczeniem pierścieniowatym.

Brak jest danych epidemiologicznych na temat grzybiczych infekcji oka, niemniej jednak znacznie częściej obserwuje się je w rejonach rozwijających się, takich jak Indie, czy Nepal.

Leczenie przeciwgrzybicze ma na celu zapobiegnięcie utracie wzroku i powinno być włączone jak najszybciej. W zapaleniach rogówki spowodowanych grzybami nitkowatymi stosuje się: miejscowo natamycynę lub amfoterycynę, w przypadkach zapaleń wywołanych grzybami drożdżakowymi stosuje się miejscowe leczenie amfoterycyną w monoterapii lub skojarzeniu z flucytozyną. W głębokich zakażeniach istoty właściwej rogówki lub nieskuteczności terapii miejscowej, zastosowanie znajdują systemowe leki przeciwgrzybicze - dożylna amfoterycyna, doustne leki przeciwgrzybicze, np.: ketokonazol, flukonazol, itrakonazol, posakonazol, worykonazol.

Około 1/3 wszystkich grzybiczych infekcji rogówki nie odpowiada na leczenie farmakologiczne i zagraża perforacją rogówki. W przypadkach tych konieczne jest wykonanie przeszczepu leczniczego rogówki.

Opis wnioskowanego świadczenia

Natamycyna jest antybiotykiem polienowym wykazującym silne działanie przeciwgrzybicze. Mechanizm działania natamycyny rozumiany jest jako zahamowanie syntezy RNA. Aktywność przeciwgrzybicza polega przede wszystkim na zdolności natamycyny do zmiany przepuszczalności błony komórkowej.

5% zawiesina do oczu lub 1% maść jest stosowana w leczeniu infekcji grzybiczych powiek, spojówek, rogówki, w tym wywołanych przez grzyby nitkowate.

Alternatywne technologie medyczne

Jedynie odnalezione wytyczne postępowania klinicznego (opracowane przez Sandwell and West Birmingham Hospitals NHS Trust) zalecają w leczeniu miejscowym grzybiczego zakażenia rogówki stosowanie 1% ekonazolu, ewentualnie 0,15% amfoterycyny lub 1% worykonazolu.

Jako obecną praktykę kliniczną w leczeniu grzybiczych zakażeń rogówki w Polsce, ankietowani eksperci wskazują doustne leki przeciwgrzybicze (ketokonazol, flukonazol), które stosuje się ze względu na brak natamycyny do stosowania miejscowego na rynku polskim (wymaga sprowadzenia w procedurze importu docelowego). Jednocześnie za leczenie rekomendowane, najskuteczniejsze, a przy tym najtańsze uznają natamycynę.

Zgodnie z aktualnie obowiązującym Obwieszczeniem MZ z dnia 23 kwietnia 2014 roku, ze środków publicznych finansowane są jedynie systemowe leki przeciwgrzybicze zawierające: flukonazol,

itakonazol, ketokonazol i posakonazol oraz terbinafinum, z których tylko preparaty itakonazolu są zarejestrowane do stosowania w zakażeniach grzybiczych oka.

Skuteczność kliniczna

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania natamycyny w grzybiczym owrzodzeniu rogówki. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono dowodów naukowych dotyczących natamycyny w postaci maści do oczu. Ze względu jednak na tę samą drogę podania, uwzględniono badania dla kropli do oczu. Zasadność takiego postępowania potwierdzili eksperci kliniczni w swoich stanowiskach.

Ostatecznie, analizę kliniczną oparto o wiarygodny przegląd systematyczny opublikowany przez Cochrane Collaboration (*FlorCruz 2012*), który uzupełniono o badanie *Prajna 2013*.

Do przeglądu, którego celem była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa interwencji stosowanych w leczeniu grzybiczego zapalenia rogówki, włączono 9 badań RCT, w tym 5 badań dotyczących porównania natamycyny (2,5%/5%) w postaci kropli/zawiesiny do oczu z ekonazolem, worykonazolem i glukonianem chlorheksydyny.

W badaniu *Prajna 2003* dokonano porównania 2% ekonazolu z 5% natamycyną. Zaobserwowano niewielką różnicę w skuteczności obu interwencji (wygojone lub gojące się owrzodzenie) – RR (95%CI): 0,99 (0,8; 1,21).

W dwóch badaniach (*Rahman 1997* i *Rahman 1998*) oceniano skuteczność glukonianu chlorheksydyny w porównaniu z natamycyną. Zaobserwowano korzystny wpływ chlorheksydyny w porównaniu do natamycyny w odpowiedzi po 5 dniach leczenia, jednak wyniki dotyczące gojenia owrzodzenia po 21 dniach były mniej jednoznaczne. Wartości RR (95%CI) po zagregowaniu wyników obu badań wyniosły 0,46 (0,28; 0,77) oraz 0,77 (0,55; 1,08) odpowiednio dla pozytywnej odpowiedzi na leczenie w 5 dniu oraz gojenia owrzodzenia w 21 dniu. Nie zaobserwowano istotnych systemowych działań niepożądanych lub ocznych zarówno w przypadku glukonianu chlorheksydyny jak i natamycyny. Przypadek tymczasowej punktowej epiteliopatii odnotowano u jednego uczestnika badania otrzymującego glukonian chlorheksydyny. Zostało to przypisane zwiększonej częstotliwości stosowania kropli. Nie zaobserwowano wczesnego powstawania zaćmy w ciągu sześciu miesięcy do jednego roku po leczeniu pacjentów z zastosowaniem glukonianu chlorheksydyny i natamycynę.

W badaniach *Arora 2011* i *Prajna 2010*, porównujących skuteczność worykonazolu oraz natamycyny, nie odnaleziono dowodów na jakąkolwiek różnicę pomiędzy obydwoima środkami przeciwwgrzybiczymi. W badaniu *Prajna 2010* wykazano, że pacjenci leczeni worykonazolem mieli lepszą o 1 linię (tablica Snellena) najlepszą prawidłową ostrość widzenia w porównaniu z pacjentami leczonymi natamycyną po 3 miesiącach, jednak różnica ta nie była istotna statystycznie. W badaniu *Prajna 2010* nie odnotowano systemowych działań niepożądanych. W grupie natamycyny wystąpiło 9 perforacji rogówki i 10 w grupie worykonazolu. W badaniu *Arora 2011* nie zaobserwowano żadnych działań niepożądanych związanych z leczeniem.

W badaniu *Prajna 2013* także porównano 5% natamycynę oraz 1% worykonazol, obydwa leki w postaci kropli do oczu. Pacjenci leczeni natamycyną mieli znacznie lepszą (o 1,8 linii) BSCVA (*ang. Best Spectacle-Corrected Visual Acuity* - najlepsza skorygowana ostrość wzroku) po 3 miesiącach niż pacjenci leczeni worykonazolem (współczynnik regresji = -0,18 logMAR, 95% CI: -0,30 do -0,05, p = 0,006). Wyniki dla natamycyny były lepsze w porównaniu do worykonazolu w przypadku zakażenia grzybem z gatunku *Fusarium* (współczynnik regresji = -0,41 logMAR; 95% CI -0,61 do -0,20, p <0,001; OR dla perforacji = 0,06, 95% CI, 0,01 do 0,28, p <0,001). W przypadku zakażenia grzybami z gatunku innego niż *Fusarium* zaobserwowano porównywalne wyniki dla obu interwencji (współczynnik regresji = -0,02 logMAR, 95% CI: -0,17 do 0,13, p = 0,81; OR dla perforacji = 1,08, 95% CI, 0,48 do 2,43, p = 0,86). W przypadku natamycyny zaobserwowano mniejsze prawdopodobieństwo wystąpienia perforacji lub pacjenci rzadziej wymagali terapeutycznej penetrującej keratoplastyki (OR = 0,42, 95% CI, 0,22 do 0,80; p = 0,009).

Skuteczność praktyczna

Nie wyszukiwano dowodów naukowych dokumentujących skuteczność praktyczną wnioskowanej technologii.

Bezpieczeństwo stosowania

Na stronie FDA odnaleziono jeden komunikat bezpieczeństwa dotyczący zdarzeń niepożądanych zidentyfikowanych po wprowadzeniu produktu leczniczego Natacyn® do obrotu (modyfikacja ChPL w lipcu 2008 r.). Zdarzenia te zgłaszane były dobrowolnie dla populacji o nieznannej wielkości, dlatego nie oszacowano częstości ich występowania. Zdarzenia, które zostały wybrane do włączenia ze względu na ich wagę, częstotliwość raportowania, możliwy związek przyczynowy z lekiem Natacyn®, lub kombinację tych czynników to: reakcje alergiczne, zmiana w widzeniu, ból w klatce piersiowej, zmętnienie rogówki, duszność, uczucie dyskomfortu w oku, obrzęk oka, przekrwienie oka, podrażnienie oka, ból oka, uczucie obecności ciała obcego, parestezje i łzawienie.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Nie odnaleziono analiz ekonomicznych dotyczących leczenia grzybiczego zakażenia rogówki.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Ekspert kliniczny poproszony przez Agencję o przygotowanie opinii na temat ocenianego produktu leczniczego, wskazał, że rocznie około 200-300 pacjentów w skali kraju może potrzebować leczenia miejscowego natamycyną z powodu grzybiczej infekcji oka.

Jednak ze względu na brak koniecznych danych, zwłaszcza kosztowych, nie przeprowadzono analizy wpływu na budżet płatnika publicznego.

Z informacji przekazanych z Ministerstwa Zdrowia wynika, że w okresie styczeń 2012 - sierpień 2013, Minister Zdrowia wydał łącznie 29 zgód na sprowadzenie z zagranicy produktu leczniczego Infectomyk, maść oczna 10mg/g. Zrefundowanych zostało 21 opakowań na łączną kwotę około 1 500 PLN netto.

Omówienie rekomendacji wydanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Nie odnaleziono rekomendacji klinicznych odnoszących się do stosowania natamycyny.

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dla preparatu Infectomyk ani innych preparatów zawierających natamycynę.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 4.07.2013 r. (znak: MZ-PLD-460-18536-35/AL/13), w sprawie zbadania zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego InfectoMyk (natamycinum), maść oczna 10 mg/g, we wskazaniu: grzybicze owrzodzenie rogówki, na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2004 r. Nr 210, poz. 2135, z późn. zm.) i 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.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 193/2014 z dnia 2 czerwca 2014 r. w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego InfectoMyk (natamycinum) we wskazaniu: grzybicze owrzodzenie rogówki

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 193/2014 z dnia 2 czerwca 2014 r. w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego InfectoMyk (natamycinum) we wskazaniu: grzybicze owrzodzenie rogówki.
2. Raport Nr: AOTM-DS-431-11-2013. InfectoMyk (natamycinum), maść oczna 10 mg/g, we wskazaniu: grzybicze owrzodzenie rogówki. Raport ws. zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego.