



## **Rekomendacja nr 49/2014**

**z dnia 10 lutego 2014 r.**

### **Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych**

**w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Brolene 0,1% (dibrompropamidine), krople do oczu, we wskazaniu: nawracające zapalenie rogówki oraz owrzodzenie rogówki spowodowane *Acanthamoeba*, przy założeniu, że wykorzystano u pacjenta dostępne alternatywne metody leczenia lub istnieją przeciwwskazania do prowadzenia terapii z użyciem takich metod**

**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 Brolene 0,1% (dibrompropamidine), krople do oczu, we wskazaniu: nawracające zapalenie rogówki oraz owrzodzenie rogówki spowodowane *Acanthamoeba*, przy założeniu, że wykorzystano u pacjenta dostępne alternatywne metody leczenia lub istnieją przeciwwskazania do prowadzenia terapii z użyciem takich metod.

#### **Uzasadnienie rekomendacji**

**Prezes Agencji**, przychyliając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne wydawanie zgody na refundację produktu leczniczego Brolene (0,1% dipropamidine) we wskazaniu nawracające zapalenie rogówki, owrzodzenie rogówki spowodowane *Acanthamoeba*.

Produkt leczniczy Brolene należy do grupy podstawowych leków stosowanych w wielolekowej terapii nawracającego zapalenia rogówki oraz owrzodzenia rogówki. W chwili obecnej brak jest danych naukowych wysokiej jakości potwierdzających skuteczność tego leku w wymienionych wskazaniach to jednak opinie specjalistów jednoznacznie wskazują na użyteczność tego leku w wymienionych wskazaniach. W przypadku owrzodzenia rogówki spowodowane *Acanthamoeba* propamidyna należy do podstawowych leków stosowanych w leczeniu skojarzonym w tym schorzeniu.



## Przedmiot wniosku

Produkt leczniczy Brolene (*dibrompropamidinum*) 0,1% roztwór, krople do oczu jest lekiem nieposiadającym pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej.

Produkt ten może jednak być 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. Na wniosek, Minister Zdrowia może wydać zgodę na refundację sprowadzonego leku na podstawie art. 39 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (dalej: ustawy o refundacji). Lek jest wtedy wydawany świadczeniobiorcy po wniesieniu opłaty ryczałtowej.

## Problem zdrowotny

Pełzakowe zapalenie rogówki (*Acanthamoeba keratitis*, AK) charakteryzuje się ciężkim przebiegiem i trudno poddaje się farmakoterapii. Większość przypadków AK (85-88%) związana jest z noszeniem soczewek kontaktowych. Prawdopodobieństwo zachorowania na AK u osób noszących soczewki kontaktowe wynosi 1:30 000/rok, a osób nienoszących soczewek AK jest zazwyczaj późno diagnozowane i w tych przypadkach choroba u większości pacjentów jest w zaawansowanym stadium. Obecnie liczba zachorowań na pełzakowe zapalenie rogówki systematycznie wzrasta, co się wiąże się bezpośrednio ze wzrostem liczby osób noszących soczewki kontaktowe, zwłaszcza miękkie.

Pełzakowe zapalenie rogówki dotyczy zazwyczaj jednego oka. Pierwszymi objawami choroby są: nieostre widzenie, światłowstręt oraz silny ból oka nieproporcjonalny do uszkodzenia rogówki. Pojawia się także obrzęk spojówek i powiek. Pacjenci mają zaczerwienione i załzawione oczy. W przednich warstwach zrębu rogówki występują dyfuzyjne, pierścieniowate lub półksiężycowe nacieki oraz mniej specyficzne nacieki satelitarne. Nacieki pierścieniowate są pojedyncze lub mnogie. Nabłonek pokrywający zrąb rogówki może być nieuszkodzony lub może posiadać punktowe ubytki. W późnej fazie choroby w gałce ocznej pojawia się ropa. Wraz z postępowaniem choroby powiększa się obrzęk rogówki.

Pasożyty poprzez procesy fagocytozy i egzocytozy wywołują efekt cytopatyczny. Głównym elementem patogenezы *Acanthamoeba* są uwalniane przez pierwotniaki enzymy proteolityczne i kolagenolityczne degradujące rogówkę wraz ze zrębem.

Leczenie pełzakowego zapalenia rogówki jest niezwykle trudne i długotrwałe. Najbardziej skutecznymi preparatami stosowanymi przeciw pełzakom są: chlorheksydyna, dibrompropamidyna, pentamidyna oraz biguanid poliheksametylowy (PHMB). W badaniach *in vitro* wykazano, że PHMB niszczy trofozoity, natomiast chlorheksydyna cysty.

## Opis wnioskowanego świadczenia

Izotonian propamidyny 0,1% w/v jest lekiem przeciwpierwotniakowym. Mechanizm działania Brolene polega na hamowaniu wzrostu bakterii i grzybów, działaniu antyseptycznym i przeciwbakteryjnym.

Wskazania rejestracyjne z charakterystyki produktu leczniczego dopuszczonego do obrotu w Wielkiej Brytanii: środek dezynfekcyjny z grupy diamidów wysoce aktywny wobec bakterii Gram-dodatnich nie tworzących spor, mniej aktywny wobec bakterii Gram-ujemnych oraz tworzących spory. Propamidyna wykazuje także działanie przeciwgrzybicze i może być używana miejscowo w zapaleniu spojówki oka oraz zapaleniu brzegu rogówki.

## **Alternatywna technologia medyczna**

Jako obecną najczęściej stosowaną praktykę kliniczną w Polsce w leczeniu pełzakowego zapalenia rogówki, ekspert kliniczny wskazuje terapię opartą na skojarzonym leczeniu dibrompropamidyną (Brolene) z chlorheksydyną (0,02%) lub biguanidem poliheksametylowym (0,02% PHMB). Ze względu na częste współwystępowanie innych zakażeń bakteryjnych, grzybiczych, wirusowych niejednokrotnie dodatkowo stosowana jest terapia antybiotykami lub lekami przeciwwirusowymi.

Ekspert ocenia, że około 70% pacjentów z zapaleniem rogówki wywołanym przez pełzaki z gatunku *Acanthamoeba* wymaga przeprowadzenia procedury przeszczepienia rogówki w celu wyleczenia stanu zapalnego (tryb pilny) lub poprawy widzenia upośledzonego przez bliznę pozapalną (tryb planowy).

## **Skuteczność kliniczna**

Do analizy klinicznej skuteczności włączono 2 badania pierwotne: 1 badanie prospektywne odnośnie stosowania propamidyny w terapii skojarzonej z neomycyną [Hargrave 2008] oraz retrospektywne badanie obserwacyjne przeprowadzone w populacji pacjentów leczonych propamidyną łącznie z biguanidem poliheksametylowym [Duguid 1997].

Nie odnaleziono badań pierwotnych opisujących stosowanie propamidyny w monoterapii. Terapia pełzakowego zapalenia rogówki wymaga wdrożenia kilku chemoterapeutyków o różnym mechanizmie działania w celu wyeliminowania patogenów z tkanki oka.

Obserwowana w badaniu Hargrave 2008 odpowiedź na leczenie wskazuje, że terapia złożona z izotioian propamidyny, neomycyny, polimiksy B, gramicydyny była skuteczna w terapii u 83% zainfekowanych oczu na 60 leczonych. Brak odpowiedzi na leczenie stwierdzono u 17 leczonych oczu.

W badaniu Duguid 1997 polepszenie ostrości wzroku (VA 6/12 i lepsze) związane z terapią izotioianem propamidyny łącznie z PHMB zaobserwowano u 93% pacjentów, natomiast, natomiast 9% pacjentów ostatecznie wymagało przeprowadzenia zabiegu keratoplastyki.

## **Bezpieczeństwo stosowania**

We włączonych do przeglądu systematycznych badaniach pierwotnych nie przeprowadzono analizy bezpieczeństwa. Dostępne dane wskazują, że zakres spodziewanych działań niepożądanych nie odbiega od znanych i występujących podczas stosowania innych terapii skojarzonych w leczeniu zakażeń i związanych z terapią pełzakowego zapalenia rogówki.

## **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

Nie odnaleziono opublikowanych analiz ekonomicznych, które dotyczyłyby stosowania propamidyny w terapii zapalenia rogówki.

## **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

W 2012-2013 r., Minister Zdrowia wydał łącznie 3 zgody na refundację terapii produktem leczniczym Brolene, 0,1% roztwór kropli do oczu. Sprowadzone opakowania zostały zrefundowane, na łączną sumę ok. 760 PLN netto.

Z opinii eksperta wynika, iż w Polsce leczenia preparatem Brolene wymaga ok. 1500 pacjentów (w tym leczenia podtrzymującego po fazie aktywnego stanu zapalnego, czy po przeszczepie rogówki), a roczna zapadalność szacowana jest na ok. 500-700 nowych przypadków.

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

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono wytycznych odnoszących się bezpośrednio do stosowania substancji czynnej preparatu Brolene w ocenianych wskazaniach.

Przeszukano strony agencji HTA (NICE, SMC, HAS, PBAC, MSAC, CADTH, PTAC i in.) oraz ministerstw ds. zdrowia poszczególnych państw UE: (data wyszukiwania 3 lutego 2014 r.). Nie odnaleziono rekomendacji dotyczących finansowania propamidyny w leczeniu pierwotniakowych zakażeń rogówki.

## **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 12 lipca 2013 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLD-460-18536-48/AL/13), w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Brolene 0,1% (dibrompropamidine), krople do oczu, we wskazaniu: nawracające zapalenie rogówki oraz owrzodzenie rogówki spowodowane *Acanthamoeba*, przy założeniu, że wykorzystano u pacjenta dostępne alternatywne metody leczenia lub istnieją przeciwwskazania do prowadzenia terapii z użyciem takich metod, na podstawie art. 31 e ust. 1 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.) i 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 53/2014 z dnia 10 lutego 2014 r. w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Brolene (0,1% dipropamidine) we wskazaniu nawracające zapalenie rogówki, owrzodzenie rogówki spowodowane *Acanthamoeba*.

## **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 53/2014 z dnia 10 lutego 2014 r. w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Brolene (0,1% dipropamidine) we wskazaniu nawracające zapalenie rogówki, owrzodzenie rogówki spowodowane *Acanthamoeba*.
2. Raport ws. zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Brolene (0,1% *dipropamidine*) we wskazaniach: nawracające zapalenie rogówki owrzodzenie rogówki spowodowane *Acanthamoeba*. AOTM-DS-431-14-2013.