



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

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wydawanie zgody na refundację produktu leczniczego Brolene (0,1% dipropamidine) we wskazaniu nawracające zapalenie rogówki, owrzodzenie rogówki spowodowane Acanthamoeba.

Uzasadnienie

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 dipropamidyna należy do podstawowych leków stosowanych w leczeniu skojarzonym w tym schorzeniu.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 12 lipca 2013 r. znak: MZ-PLD-460-18536-48/AL/13 (data wpływu do AOTM 12 lipca 2013 r.) dotyczy przygotowania na podstawie art. 31e Ustawy o świadczeniach w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2012 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych Rekomendacji Prezesa dla świadczenia opieki zdrowotnej Brolene (0,1% dipropamidine), krople do oczu we wskazaniach: nawracające zapalenie rogówki, owrzodzenie rogówki spowodowane Acanthamoeba w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego nieposiadającego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, sprowadzanego z zagranicy 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.14).

Przygotowano raport skrócony, zawierający analizę efektywności klinicznej opartą o przegląd systematyczny dowodów naukowych z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności, przegląd rekomendacji klinicznych i refundacyjnych oraz przegląd opublikowanych analiz ekonomicznych. Uzupełnieniem raportu są opinie ekspertów klinicznych oraz dane z Narodowego Funduszu Zdrowia. Zakres raportu skróconego został zaakceptowany przez Ministra Zdrowia pismem MZ-PLD-460-18659-53/AL/13 z dnia 5 stycznia 2014 r.

Problem zdrowotny

Pełzakowe zapalenie rogówki (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 u 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 zażawione 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 postępem 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 wnioskowanej technologii medycznej

Izotonian propamidyny (substancja czynna preparatu Brolene) należy do grupy diamidów, których przypuszczalne działanie antyseptyczne polega na hamowaniu utleniania w komórkach i indukcji wypływu aminokwasów.

Preparat Brolene jest lekiem nieposiadającym pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, 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, 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.

Alternatywne technologie medyczne

Jako obecną praktykę kliniczną w Polsce w leczeniu pełzakowego zapalenia rogówki, ekspert kliniczny wskazuje, że najczęściej stosowana terapia oparta jest na skojarzonym podaniu dibrompropamidyny (Brolene) z chlorheksydyną (0,02%) lub biguanidem poliheksametylowym (0,02% PHMB). Także ze względu na częste współwystępowanie innych zakażeń bakteryjnych, grzybiczych, wirusowych oraz wrażliwość pełzaków niejednokrotnie dodatkowo stosowana jest medykacja 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 i bezpieczeństwo stosowania

Do analizy klinicznej skuteczności włączono 2 badania pierwotne: 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 [Graham 1997].

Nie odnaleziono badań 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, polimiksyny B, gramicydyny była skuteczna w terapii 83% oczu na 60 leczonych. Brak odpowiedzi na leczenie stwierdzono w 17 leczonych oczach.

W badaniu Graham 1997 polepszenie ostrości wzroku 6/12 i lepszej związane z terapią izotioianem propamidyny łącznie z PHMB zaobserwowano u 93% pacjentów, natomiast 9% pacjentów ostatecznie wymagało przeprowadzenia keratoplastyki.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Z danych przekazanych przez MZ wynika, że w 2012/2013 r. wydano łącznie 3 zgody na sprowadzenie z zagranicy produktu leczniczego Brolene, 0,1% roztwór, krople do oczu. Sprowadzone opakowania zostały zrefundowane, na łączną sumę ok. 760 PLN netto.

Z opinii eksperta wynika, iż w Polsce obecnie 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.

Szacunki ekspert pozostają w rozbieżności z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia, z których wynika, iż liczba wnioskowanych zgód na sprowadzenie preparatu Brolene w 2012 r. wyniosła 9, w 2012-7.

W związku z niepewnością odnośnie ceny preparatu Brolene oraz niepewnością co do oszacowań wielkości populacji docelowej odstąpiono od przeprowadzenia oszacowań skutków finansowych związanych z importem docelowym wnioskowanej technologii.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Nie odnaleziono rekomendacji klinicznych odnośnie do wykorzystania propamidyny w terapii zakażeń narządu wzroku pełzakami, nie odnaleziono także rekomendacji finansowych.

Nie odnaleziono informacji świadczących o finansowaniu ze środków publicznych propamidyny w terapii pełzakowych zakażeń rogówki w innych krajach.

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

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

.....
Przewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Tomasz Pasierski

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31 e 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. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2012 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.), z uwzględnieniem raportu AOTM-DS-431-14-2013, Brolene (0,1% dipropamide) we wskazaniach: nawracające zapalenie rogówki owrzodzenie rogówki spowodowane Acanthamoeba, luty 2014 r.

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

1. Nie dotyczy.