



Rekomendacja nr 79/2014

z dnia 24 marca 2014 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych

w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Noxafil (posaconazole), 40 mg/ml, zawiesina doustna, we wskazaniu: zapobieganie inwazyjnym zakażeniom grzybiczym u pacjentów z ostrą białaczką szpikową lub zespołem mielodysplastycznym otrzymujących chemioterapię mogącą powodować długotrwałą neutropenię i u których jest duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Noxafil (posaconazole), 40 mg/ml, zawiesina doustna, we wskazaniu: zapobieganie inwazyjnym zakażeniom grzybiczym u pacjentów z ostrą białaczką szpikową (AML) lub zespołem mielodysplastycznym (MDS) otrzymujących chemioterapię mogącą powodować długotrwałą neutropenię i u których jest duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych, z kategorią dostępności: lek stosowany w ramach chemioterapii we wskazaniu określonym stanem klinicznym, wydawany pacjentom bezpłatnie w ramach odrębnej grupy limitowej, pod warunkiem obniżenia ceny leku lub wprowadzenia instrumentów dzielenia ryzyka pozwalających na uzyskanie efektywności kosztowej.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że dowody naukowe w postaci pojedynczego randomizowanego badania słabej jakości potwierdziły, że we wnioskowanym wskazaniu pozakonazol zmniejszył ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych i związanych z nimi zgonów, oraz śmiertelność całkowitą w porównaniu z flukonazolem i itraconazolem. Należy mieć jednak na uwadze, że w badaniu ograniczono populację leczoną do chorych z nowo rozpoznanymi: AML lub MDS i neutropenią lub z ich pierwszym nawrotem i neutropenią ($\leq 500/\text{mm}^2$). Wyniki analizy podgrup wskazują na szczególną skuteczność leku u chorych z wysokim ryzykiem aspergilozy.

Analiza ekonomiczna wnioskodawcy wskazuje na znaczne przekroczenie progu efektywności kosztowej dla zastosowania pozakonazolu we wnioskowanym wskazaniu i tym samym na konieczność znacznego obniżenia ceny leku lub wprowadzenia skutecznego mechanizmu dzielenia ryzyka, co powinno stanowić warunek refundacji.



Przedmiot wniosku

Podmiot odpowiedzialny, we wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, zaproponował dla produktu leczniczego Noxafil, 40 mg/ml, zawiesina doustna, cenę zbytu netto w wysokości [REDAKTOWANE]. Proponowana kategoria dostępności: lek stosowany w ramach chemioterapii we wskazaniu określonym stanem klinicznym, z poziomem odpłatności dla pacjenta: bezpłatnie, [REDAKTOWANE].

Problem zdrowotny

Wnioskowaną populację stanowią pacjenci z ostrą białaczką szpikową lub zespołem mielodysplastycznym otrzymujący chemioterapię mogącą powodować długotrwałą neutropenię i u których jest duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych.

Inwazyjne zakażenia (IZG, ang. *Invasive Fungal Infections*), określane również głębokimi, narządowymi lub układowymi to choroby, w których patogeny grzybicze penetrują do tkanek obejmując jeden lub więcej narządów, często przybierając postać zakażenia uogólnionego przebiegającego z fungemią. Na zakażenie szczególnie narażeni są chorzy z obniżoną odpornością, w tym pacjenci z ostrą białaczką szpikową lub zespołem mielodysplastycznym otrzymujący chemioterapię mogącą powodować długotrwałą neutropenię oraz pacjenci po przeszczepieniu szpiku, którzy otrzymują duże dawki leków immunosupresyjnych z powodu GVHD (choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi, ang. *Graft-Versus-Host Disease*).

Najczęstszym czynnikiem etiologicznym inwazyjnych zakażeń grzybiczych są grzyby z rodzaju *Candida* (ok. 60-80% zakażeń) i *Aspergillus*. Większość zakażeń grzybiczych rozwija się u osób z upośledzoną odpornością i ma charakter zakażeń oportunistycznych.

Zakażenia grzybicze stanowią 9-10% wszystkich infekcji u chorych hospitalizowanych. Częstość występowania inwazyjnych zakażeń grzybiczych u pacjentów z nowotworami hematologicznymi i po transplantacji wzrasta. IZG są główną przyczyną zgonu u pacjentów z nowotworami hematologicznymi i towarzyszącą neutropenią oraz pacjentów po allo-HSCT. Częstość śmiertelnych zakażeń grzybiczych towarzyszących ostrej białaczce szpikowej wynosi w Europie 25%, a w USA 20%.

Ogólne postępowanie przeciwgrzybicze można podzielić na profilaktykę, leczenie empiryczne, leczenie wyprzedzające oraz leczenie celowane. Profilaktyka przeciwgrzybicza z wykorzystaniem leków powinna być ograniczona do grupy pacjentów wysokiego ryzyka. Należy pamiętać o nienadużywaniu profilaktyki u chorych spoza grupy dużego ryzyka, a także o tym, iż żaden lek przeciwgrzybiczy w monoterapii nie zapewnia pełnej ochrony przed zakażeniem.

Opis wnioskowanego świadczenia

Produkt leczniczy Noxafil (pozakonazol) należy do grupy farmakoterapeutycznej obejmującej: Leki przeciwgrzybicze do stosowania ogólnego, pochodne triazolowe, kod ATC: J02A C04. Pozakonazol jest inhibitorem 14 α -demetylazy lanosterolu (CYP51), enzymu katalizującego kluczowy etap biosyntezy ergosterolu.

Wnioskowanym wskazaniem do objęcia refundacją jest zapobieganie inwazyjnym zakażeniom grzybiczym u pacjentów z ostrą białaczką szpikową lub zespołem mielodysplastycznym otrzymujących chemioterapię mogącą powodować długotrwałą neutropenię i u których jest duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych.

Natomiast aktualna Charakterystyka Produktu Leczniczego Noxafil, poza wnioskowanym wskazaniem, wymienia także wskazania do stosowania leku:

- a) w leczeniu następujących zakażeń grzybiczych u dorosłych:
 - inwazyjna aspergiloza oporna na amfoterycynę B lub itraconazol, lub w przypadku nietolerancji tych leków przez pacjenta;

- fuzarioza oporna na amfoterycynę B lub w przypadku nietolerancji amfoterycyny B przez pacjenta;
 - chromoblastomikoza i grzybnik odporne na itraconazol lub w przypadku nietolerancji itraconazolu przez pacjenta;
 - kokcydioidomikoza oporna na amfoterycynę B, itraconazol lub flukonazol, lub w przypadku nietolerancji tych leków przez pacjenta;
 - kandydoza jamy ustnej i gardła: jako terapia pierwszego rzutu u pacjentów z ciężką postacią choroby lub u pacjentów o obniżonej odporności, u których przewiduje się słabą odpowiedź na leczenie miejscowe.
- b) w zapobieganiu inwazyjnym zakażeniom grzybiczym u pacjentów po przeszczepieniu szpiku (ang. *hematopoietic stem cell transplant* - HSCT), którzy otrzymują duże dawki leków immunosupresyjnych z powodu choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi i u których jest duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych.

Alternatywna technologia medyczna

W analizie wnioskodawcy jako komparatory dla pozakonazolu w zapobieganiu inwazyjnych zakażeń grzybiczych u pacjentów dorosłych z ostrą białaczką szpikową lub zespołem mielodysplastycznym otrzymujących chemioterapię mogącą powodować długotrwałą neutropenię i u których jest duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych wskazano [redacted] – flukonazol oraz itraconazol. Wybór komparatorów został uznany za zasadny.

Skuteczność kliniczna

Skuteczność kliniczną wnioskodawca ocenił w oparciu o jedno pierwotne badanie z randomizacją Cornely 2007, porównujące pozakonazol (POZ) z flukonazolem oraz itraconazolem (FLU/ITR), którego jakość oceniona 2 punkty na 5 punktów możliwych w skali Jadad.

Jako główne ograniczenia analizy wnioskodawca uznał: jakość badania, fakt włączenia do badania również chorych poniżej 18 roku życia, brak oceny jakości życia pacjentów oraz łączne analizowanie flukonazolu i itraconazolu, zakładając brak istotnych różnic w skuteczności i bezpieczeństwie tych leków.

Na podstawie wyników badania Cornely 2007 wykazano istotne statystycznie zmniejszenie występowania zakażeń dla POZ w porównaniu z FLU/ITR dla:

- potwierdzonych lub prawdopodobnych IZG łącznie w okresie 100 dni od randomizacji: RR=0,42 [0,23, 0,76], p=0,004; RD= -0,06 [-0,11, -0,02], p=0,003, NNT=16 [10; 46];
- potwierdzonych lub prawdopodobnych IZG łącznie w okresie leczenia: RR=0,27 [0,12; 0,62], p=0,02; RD= -0,06 [-0,10; -0,03], p=0,0008, NNT=17 [11; 40];
- potwierdzonych lub prawdopodobnych IZG w okresie leczenia dla inwazyjnej aspergilozy łącznie: RR=0,10 [0,02; 0,42], p=0,02; RD= -0,06 [-0,09; -0,03], p<0,0001, NNT=17 [12; 33];
- prawdopodobnych IZG – innych inwazyjnych aspergiloz: RR=0,12 [0,03; 0,53], p=0,005; RD= -0,05 [-0,07; -0,02], p=0,007, NNT=22 [13; 45];

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy POZ i FLU/ITR odnośnie częstości występowania zakażenia: *A. fumigatus*, *A. flavus*, gatunkami *Rhizopus*, *Pseudallescheria boydii*, innymi pleśniami niespecyficznymi, drożdżakami (inwazyjnych kandydoz), *Pneumocystis jirovecii*, *Pneumocystis jirovecii*, gatunkami *Rhizopus*, *Pseudallescheria boydii* łącznie.

Dodatkowo, na podstawie wyników badania Cornely 2007 dla porównania POZ vs FLU/ITR wykazano istotne statystycznie:

- zwiększenie częstości wystąpienia sukcesu klinicznego (zdefiniowanego jako różnica względem niepowodzenia terapii) RR=1,19 [1,04, 1,37], p=0,01; RD=0,10 [0,03, 0,18], p=0,009, NNT=10 [38; 6];

- zmniejszenie częstości występowania niepowodzenia terapii RR=0,77 [0,64, 0,94], p=0,01; RD=-0,10 [-0,18, -0,03], p=0,009, NNT=10 [6; 38];
- zmniejszenie częstości stosowanie empirycznej terapii przeciwgrzybiczej RR=0,71 [0,56, 0,90], p=0,004; RD=-0,11 [-0,18, -0,04], p=0,004, NNT=10 [6; 29];
- zmniejszenie częstości przerwania leczenia RR=0,82 [0,71, 0,96], p=0,01; RD=-0,10 [-0,18, -0,02], p=0,01, NNT=10 [6; 42];
- zmniejszenie częstości występowania zgonów w trakcie badania RR=0,72 [0,51, 0,997], p=0,049; RD= -0,06 [-0,13, -0,001], p=0,047, NNT=16 [8; 1 321];
- zmniejszenie częstości występowania zgonów w okresie 100 dni RR=0,67 [0,48, 0,96], p=0,03; RD= -0,07 [-0,13, -0,01], p=0,02, NNT=15 [8; 113].

Wśród powodów niepowodzenia terapii wymieniono istotnie statystycznie rzadziej występujące w grupie POZ vs FLU/ITR:

- stosowanie leków przeciwgrzybiczych przez ≥ 4 dni z powodu podejrzenia IZG (RR=0,66 [0,51, 0,86], p=0,002; RD=-0,12 [-0,19, -0,04], p=0,002, NNT=9 [6; 23]);
- przerwanie badania z jakiegokolwiek powodu i utrata z obserwacji (RR=7,84 [0,99, 62,32], p=0,051; RD=0,02 [0,004, 0,04], p=0,02, NNT=44 [21; 217]);
- potwierdzone lub prawdopodobne IZG (RR=0,27 [0,12, 0,62], p=0,002; RD=-0,06 [-0,10, -0,03], p=0,0008, NNT=17 [11; 40])

oraz nieistotne statystycznie: stosowanie leków dożylnie; przerwanie badania z powodu zdarzeń niepożądanych.

Skuteczność praktyczna

Nie odnaleziono dowodów naukowych dokumentujących skuteczność praktyczną.

Bezpieczeństwo stosowania

Bezpieczeństwo stosowania pozakonazolu w profilaktyce inwazyjnych zakażeń grzybiczych u chorych z AML i MDS otrzymujących chemioterapię mogącą powodować długotrwałą neutropenię w porównaniu do FLU/ITR w analizie wnioskodawcy oceniono w oparciu o badanie Cornely 2007. W badaniu tym zdarzenia niepożądane raportowano w okresie od randomizacji do 30 dni od podania ostatniej dawki leku. W analizie wnioskodawcy analizowano zdarzenia niepożądane występujące u $>3\%$ pacjentów.

Na podstawie wyników badania Cornely 2007 wykazano, iż dla porównania POZ vs FLU/ITR wystąpiło istotne statystycznie zmniejszenie częstości występowania hipotensji (RR=0,47 [95%CI: 0,22 - 0,97], p=0,04; RD=-0,04 [95%CI: -0,07; -0,002], p=0,04, NNT=27(14-426) oraz niewydolności oddechowej (RR=0,44 [95%CI: 0,19; 0,99], p=0,046; RD=-0,03 [95%CI: -0,07; -0,002], p=0,04, NNT=30 (15-594)).

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic dla porównania POZ vs FLU/ITR w częstości występowania następujących zdarzeń niepożądanych: ciężkie zdarzenia niepożądane możliwie lub prawdopodobnie związane z leczeniem łącznie, trombocytopenia, gorączka neutropeniczna, niedokrwistość, gorączka, neutropenia, krwotok z przewodu pokarmowego, bakteriemia, posocznica, wstrząs septyczny, zaostrzenia AML, krwotok z dróg rodnych, białaczka, obrzęk płuc, leukopenia, zapalenie płuc, hipoksja, możliwie lub prawdopodobnie związane z leczeniem zdarzeń niepożądanych łącznie, nudności, biegunka, wymioty, wydłużenie QT/QTc, ból brzucha, hipokalemia, wysypka, bilirubinemia.

W Charakterystyce Produktu Leczniczego nie wymieniono działań niepożądanych występujących bardzo często ($\geq 1/10$). Do często ($\geq 1/100$ do $<1/10$) występujących działań niepożądanych należą: neutropenia, zaburzenia elektrolitowe, jądłowstręt, parestezje, zawroty głowy, senność, ból głowy, wymioty, nudności, ból brzucha, biegunka, niestrawność, suchość w ustach, oddawanie gazów, wzrost wartości laboratoryjnych parametrów czynności wątroby (zwiększona aktywność AlAT,

zwiększona aktywność AspAT, zwiększone stężenie bilirubiny, zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej, zwiększona aktywność GGTP), podwyższona temperatura ciała (gorączka), astenia, uczucie zmęczenia

Nie zidentyfikowano raportów FDA, EMA oraz raportów i komunikatów dotyczących działań niepożądanych nadesłanych do URPL w ramach spontanicznego monitorowania bezpieczeństwa dla pozakonazolu.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

[REDACTED]

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy było ekonomiczne uzasadnienie stosowania POZ w profilaktyce inwazyjnych zakażeń grzybiczych u chorych z AML lub MDS otrzymujących chemioterapię, mogącą powodować długotrwałą neutropenię, i u których jest duże ryzyko rozwoju IZG. Zastosowaną techniką analityczną była analiza kosztów-użyteczności oraz kosztów-efektywności dla porównania pozakonazolu z flukonazolem/itronazolem.

[REDACTED]

Wyniki analizy zaprezentowano w dożywotnim horyzoncie czasowym w perspektywie płatnika publicznego oraz wspólnej (NFZ+pacjent). Nie dyskutowano kosztów, gdyż przyjęto, że koszty różniące występować będą wyłącznie na początku terapii profilaktycznej względem IZG. W związku z powyższym przedstawiony model obrazuje efekty zdrowotne w dożywotnim horyzoncie czasowym [REDACTED] u pacjentów z AML/MDS a koszty przedstawia wyłącznie w [REDACTED]. W analizie uwzględniono koszty porównywanych leków POZ vs FLU/ITR oraz koszty związane z leczeniem IZG.

[REDACTED]

W związku z zastrzeżeniami Agencji do modelu wnioskodawcy przeprowadzono korygujące obliczenia własne. Uwzględniono zmianę parametrów dotyczących [REDACTED]

[redacted] wskazującymi na dłuższy okres terapii, oraz kategorii kosztów różniących tj. w obliczeniach Agencji w modelu wnioskodawcy uwzględniono wyłącznie koszt pozakonazolu, jako jedyny koszt różniący oceniane technologie medyczne. Pozostałe parametry analizy wnioskodawcy uznano za niepewne, lecz ze względu na brak bardziej wiarygodnych danych nie zmieniano przyjętych założeń. W związku ze zmianą uwzględnionych w analizie kategorii kosztów, wyniki analizy w obliczeniach własnych Agencji dotyczą wyłącznie perspektywy płatnika publicznego.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 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.)

Analiza kliniczna zawiera badania randomizowane dowodzące wyższości leku nad alternatywnymi technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wnioskodawca przedstawił analizę wpływu na system ochrony zdrowia, w której przeanalizowano wpływ na budżet płatnika publicznego (NFZ) oraz pacjenta decyzji o objęciu refundacją pozakonazolu w profilaktyce inwazyjnych zakażeń grzybiczych w ramach wykazu leków refundowanych w chemioterapii. Przyjęto 2-letni horyzont czasowy [redacted]

Jako populację docelową uwzględniono dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową (AML) lub zespołem mielodysplastycznym (MDS) otrzymujących chemioterapię mogącą powodować długotrwałą neutropenię i u których jest duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych.

[REDACTED]

[REDACTED]

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[REDACTED]

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 7 pozytywnych rekomendacji i wytycznych klinicznych odnoszących się profilaktyki przeciwgrzybiczej u pacjentów z AML/MDS otrzymujących chemioterapię mogącą powodować długotrwałą neutropenię wydanych przez: National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2013), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID 2012), European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 2011), Infectious Diseases Society of America (IDSA 2010), German Society of Hematology and Oncology (GSHO 2009), Grupa Ekspertów z Nowej Zelandii (Slavin 2008a i Slavin 2008b).

We wnioskowanym wskazaniu rekomendowane jest zastosowanie pozakonazolu, worykonazolu, itrakonazolu, flukonazolu oraz amfoterycyny B (wymieniany liposomalny aerosol amfoterycyny B). Rzadziej były wymieniane mikafungin i kaspofungin. Podkreślono znaczenie pozakonazolu w profilaktyce inwazyjnych infekcji *Aspergillus* oraz konieczność kontynuacji terapii do ustąpienia neutropenii.

Odnaleziono 4 rekomendacje refundacyjne dla pozakonazolu, w tym jedną pozytywną francuską Haute Autorité De Santé (HAS 2007) i trzy pozytywne z ograniczeniami wydane przez kanadyjski Committee to Evaluate Drugs, Ministry of Health and Long-Term Care Ontario (CED 2009), australijski Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC 2008) i brytyjskie Scottish Medicines Consortium (SMC 2007).

Ograniczenia dotyczyły finansowania leku u pacjentów:

- po allo-HSCT (> 3 miesięcy od zabiegu) z powodu AML lub ALL, i u których wystąpiła GVHD w stopniu od pośredniego do ciężkiego - decyzje wydawane indywidualne (CED 2009);
- otrzymujących chemioterapię w AML i MDS, u których spodziewana jest neutropenią (całkowita liczba neutrofilów < 500 na mm³) trwająca co najmniej 10 dni, przy czym profilaktyka powinna być kontynuowana do czasu wzrostu liczby neutrofilów > 500 na mm³, także u pacjentów z kolejnym epizodem neutropenii (PBAC 2008);
- ze swoistym ryzykiem aspergilozy lub nietolerujących FLU lub itrakonazolu (SMC 2007).

Dodatkowo odnaleziono informację o umieszczeniu POZ na liście leków refundowanych na Nowej Zelandii (PHARMAC 2012), jednak bez powiązanej opinii Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee.



Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 7.01.2014r. (znak: MZ-PLR-460-20183-1/KWA/14), w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny leków: Noxafil (posaconazole), 40 mg/ml, zawiesina doustna, kod EAN 5909990335244 stosowany w ramach chemioterapii we wskazaniu określonym stanem klinicznym; Noxafil (posaconazole), 40 mg/ml, zawiesina doustna, kod EAN 5909990335244 dostępny w aptece na receptę, na podstawie art. 35 ust 1. 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 88/2014 z dnia 24 marca 2014 r. w sprawie oceny leku Noxafil (pozakonazol) we wskazaniu zapobieganie inwazyjnym zakażeniom grzybiczym u pacjentów z ostrą białaczką szpikową lub zespołem mielodysplastycznym otrzymujących chemioterapię mogącą powodować długotrwałą neutropenię i u których jest duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych.

Piśmiennictwo:

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 88/2014 z dnia 24 marca 2014 r. w sprawie oceny leku Noxafil (pozakonazol) we wskazaniu zapobieganie inwazyjnym zakażeniom grzybiczym u pacjentów z ostrą białaczką szpikową lub zespołem mielodysplastycznym otrzymujących chemioterapię mogącą powodować długotrwałą neutropenię i u których jest duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych.
2. Raport nr: AOTM-OT-4352-1/2014. Wniosek o objęcie refundacją leku Noxafil (pozakonazol) we wskazaniu: zapobieganie inwazyjnym zakażeniom grzybiczym u pacjentów z ostrą białaczką szpikową lub zespołem mielodysplastycznym otrzymujących chemioterapię mogącą powodować długotrwałą neutropenię i u których jest duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych.