



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

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne 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. Rada uznaje za właściwe ograniczenie wskazań do szczegółowo zdefiniowanej grupy chorych z nowo rozpoznanymi: ostrą białaczką szpikową lub zespołem mielodysplastycznym i neutropenią lub z ich pierwszym nawrotem i neutropenią. Lek powinien być wydawany chorym bezpłatnie w ramach grupy limitowej: drugiej generacji azolowe leki przeciwgrzybicze. Warunkiem uznania za zasadne finansowania leku Noxafil (pozakonazol) jest obniżenie jego ceny poniżej progu efektywności kosztowej. Tym samym Rada uznaje za konieczne obniżenie ceny leku lub wprowadzenie innych instrumentów dzielenia ryzyka pozwalających na uzyskanie efektywności kosztowej leku.

Uzasadnienie

Zebrane dowody naukowe (w tym słabej jakości pojedyncze badanie randomizowane) potwierdziły, że we wnioskowanym wskazaniu pozakonazol zmniejszał ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych i związanych z nimi zgonów, oraz śmiertelność całkowitą w porównaniu z flukonazolem lub itrakonazolem. Na prawdopodobną większą skuteczność pozakonazolu w porównaniu z [redacted] wskazują także wyniki analiz wtórnych. W stanowiącym podstawę decyzji badaniu randomizowanym populację leczoną ograniczono do chorych z nowo rozpoznanymi: ostrą białaczką szpikową lub zespołem mielodysplastycznym i neutropenią lub z ich pierwszym nawrotem i neutropenią ($\leq 500/\text{mm}^2$). Wyniki analiz podgrup wskazują na szczególnie skuteczną skuteczność leku u chorych z wysokim ryzykiem aspergilozy. Analizy farmakoekonomiczne wskazują 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.

Przedmiot wniosku

Wniosek (R131123059) o objęciu refundacją produktu leczniczego Noxafil (posaconazole), 40 mg/ml, zawiesina doustna, kod EAN 5909990335244, w ramach chemioterapii 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, został przekazany do AOTM dnia 7 stycznia 2014 r. pismem znak MZ-PLR-460-20183-1/KWA/14, w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych, stanowiska Rady Przejrzystości, rekomendacji Prezesa Agencji. Podstawą prawną był art. 35 ust. 1 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.).

Problem zdrowotny

Wnioskowaną populację stanowią pacjenci z ostrą białaczką szpikową (AML) lub zespołem mielodysplastycznym (MDS) 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 – 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).

Profilaktyka przeciwgrzybicza z wykorzystaniem leków powinna być ograniczona do grupy pacjentów wysokiego ryzyka. Leki przeciwgrzybicze dzieli się na cztery główne grupy: antybiotyki polienowe, azole, antymetabolity, echinokandyny.

Najczęstszym czynnikiem etiologicznym inwazyjnych zakażeń grzybiczych są grzyby z rodzaju *Candida* (ok. 60-80% zakażeń) i *Aspergillus*.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Pozakonazol (POZ) jest inhibitorem 14 α -demetylazy lanosterolu (CYP51), enzymu katalizującego kluczowy etap biosyntezy ergosterolu.

Alternatywne technologie medyczne

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 itrakonazol. Wybór komparatorów został uznany za zasadny.

Skuteczność kliniczna

Do analizy wnioskodawcy włączono jedno pierwotne badanie z randomizacją Cornely 2007, porównujące POZ z FLU/ITR. Wnioskodawca ocenił jakość badania na 2 pkt na 5 pkt możliwych w skali Jadad.

Do głównej analizy w AKL wnioskodawcy nie włączono badania Shen 2013, opisano je natomiast w ramach dowodów dodatkowych. Rasę azjatycką uznano za specyficzną subpopulację chorych, nieodpowiadającą populacji polskiej. Badanie to porównywało POZ vs FLU w populacji pacjentów z

AML/MDS z utrzymującą się neutropenią po chemioterapii i obejmowało wyłącznie populację azjatycką (Chiny).

Jako główne ograniczenia analizy wnioskodawca uznał:

- W analizie analizowano łącznie flukonazol i itrakonazol, tj. leki z grupy ██████████, zakładając brak istotnych różnic w skuteczności i bezpieczeństwie tych leków.
- Badania zakwalifikowane do przeglądu systematycznego charakteryzowało się umiarkowanie wysoką jakością.
- Włączone do analizy badanie obejmowało również chorych poniżej 18 r.ż.
- W badaniu dla pozakonazolu nie oceniano jakości życia pacjentów.

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

- 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 ██████████ 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];
- zmniejszenia 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];
- zmniejszenia 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];
- zmniejszenia 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];
- zmniejszenia 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];
- zmniejszenia 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 IS 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 ZN.

Skuteczność praktyczna

Wnioskodawca nie przedstawił dowodów skuteczności praktycznej wnioskowanej technologii.

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 [REDAKTOWANE] 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 [REDAKTOWANE] (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 [REDAKTOWANE] (FLU/ITR) w częstości występowania następujących zdarzeń niepożądanych: ciężkie ZN możliwie lub prawdopodobnie związane z leczeniem łącznie, trombocytopenia, gorączka neutropeniczna, niedokrwistość, gorączka, neutropenia, krwotok z przewodu pokarmowego, bakteremia, posocznica, wstrząs septyczny, zaostrzenia AML, krwotok z dróg rodnych, białaczka, obrzęk płuc, leukopenia, zapalenie płuc, hipoksja, możliwie lub prawdopodobnie związane z leczeniem ZN łącznie, nudności, biegunka, wymioty, wydłużenie QT/QTc, ból brzucha, hipokalemia, wysypka, bilirubinemia.

W ChPL 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

[REDAKTOWANE]

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. Analizę przeprowadzono techniką kosztów-użyteczności oraz kosztów-efektywności dla porównania pozakonazolu z flukonazolem/itronazolem.

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Wyniki analizy zaprezentowano w dożywotnim horyzoncie czasowym w perspektywie płatnika publicznego oraz wspólnej (NFZ+pacjent).

[REDAKTOWANE]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W związku z zastrzeżeniami Agencji do modelu wnioskodawcy przeprowadzono korygujące obliczenia własne. Uwzględniono zmianę parametrów dotyczących [REDACTED] oraz kategorii kosztów tj. 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 ponoszone są wyłącznie przez płatnika publicznego.

[REDACTED]

[REDACTED]

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 horyzont 2-letni obejmujący okres [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]

[REDACTED]

[REDACTED]



Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej



Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 7 rekomendacji i wytycznych klinicznych odnoszących się do profilaktyki przeciwgrzybiczej u pacjentów z AML/MDS otrzymujących chemioterapię mogącą powodować długotrwałą neutropenię: NCCN 2013, ESCMID 2012, ECIL 2011, IDSA 2010, GSHO 2009, Grupa Ekspertów z Nowej Zelandii (Slavin 2008a i Slavin 2008b).

We wnioskowanym wskazaniu rekomendowane jest zastosowanie pozakonazolu, worykonazolu, itraconazolu, flukonazolu oraz amfoterycyny B (wymieniany liposomalny aerosol amfoterycyny B). Rzadziej były wymieniane mikafungin i kaspofungin. Zaznaczono także znaczenie pozakonazolu w profilaktyce inwazyjnych infekcji *Aspergillus*. Zaznaczono także, iż terapię należy stosować do ustąpienia neutropenii.

W dniu 7 marca 2014 r. przeprowadzono wyszukiwanie rekomendacji refundacyjnych na stronach organizacji działających w ochronie zdrowia oraz agencji HTA. Użyto następujących słów kluczowych: posaconazole, Noxafil i Posanol. Wyszukiwanie obejmowało oba wnioskowane wskazania (tj. POZ w profilaktyce IZG u pacjentów z AML/MDS oraz z GVHD). Odnaleziono 4 rekomendacje dla pozakonazolu, w tym jedną pozytywną (HAS 2007) i trzy pozytywne z ograniczeniami (CED 2009, PBAC 2008 i SMC 2007).

Dodatkowo odnaleziono informację o umieszczeniu POZ na liście leków refundowanych na Nowej Zelandii (PHARMAC 2012), jednak bez powiązanej opinii PTAC.

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. 35 ust. 1 pkt 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych 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, AOTM-OT-4352-1/2014.

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

1. Nie dotyczy

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (MSD Polska).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (MSD Polska) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (MSD Polska).