



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 89/2014 z dnia 24 marca 2014 r.

w sprawie oceny leku Noxafil (pozakonazol) we wskazaniu
zapobieganie inwazyjnym zakażeniom grzybiczym u pacjentów
po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych z chorobą przeszczep
przeciw gospodarzowi

Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Noxafil (pozakonazol), 40 mg/ml, zawiesina doustna, kod EAN 5909990335244, w ramach leków dostępnych w aptece na receptę, we wskazaniu: zapobieganie 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.

Uzasadnienie

We wnioskowanym wskazaniu pozakonazol nie zmniejszał śmiertelności całkowitej w porównaniu z flukonazolem. Dodatkowo wyniki meta-analiz nie pozwalają na jednoznaczne potwierdzenie, że skuteczność zastosowanego w tym badaniu komparatora (flukonazolu) jest w tym wskazaniu większa od placebo. Brak jest bezpośrednich danych porównawczych potwierdzających jednoznacznie przewagę pozakonazolu nad np. itrakonazolem, którego skuteczność jest prawdopodobnie większa od flukonazolu. Dodatkowo analizy farmakoekonomiczne wskazują na znaczne przekroczenie progu efektywności kosztowej dla zastosowania pozakonazolu, we wnioskowanym wskazaniu.

Jednocześnie, uwzględniając wyniki dodatkowych analiz podgrup chorych i dane dotyczące skuteczności pozakonazolu w innych populacjach oraz rekomendacje kliniczne towarzystw naukowych Rada Przejrzystości uznaje za zasadne zapewnienie dostępności do wnioskowanego leczenia w ściśle zdefiniowanej populacji chorych, z udokumentowanym wysokim ryzykiem aspergilozy lub u chorych nie tolerujących flukonazolu lub itrakonazolu, w ramach ściśle monitorowanego programu lekowego, pod warunkiem zapewnienia efektywności kosztowej interwencji.

Przedmiot wniosku

Wniosek (R131123060) o objęcie refundacją produktu leczniczego Noxafil (posaconazole), 40 mg/ml, zawiesina doustna, kod EAN 5909990335244, w ramach leków dostępnych w aptece na receptę, we



wskazaniu: zapobieganie 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, 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 po allogenicznym przeszczepieniu komórek krwiotwórczych (ang. allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT), którzy otrzymują duże dawki leków immunosupresyjnych z powodu choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (ang. graft versus host disease, GVHD) 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 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 po przeszczepie szpiku kostnego, którzy otrzymują duże dawki leków immunosupresyjnych z powodu choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi i u których jest duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych wskazano flukonazol i/lub itrakonazol oraz [redacted]. Wybór komparatorów został uznany za zasadny.

Skuteczność kliniczna

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy dla populacji chorych po przeszczepie szpiku kostnego włączono jedno pierwotne badanie z randomizacją Ullmann 2007, porównujące pozakonazol (POZ) z flukonazolem (FLU). [redacted]

Nie odnaleziono również badań bezpośrednio porównujących POZ z itrakonazolem (ITR) we wnioskowanej populacji.

Jako główne ograniczenia analizy wnioskodawca uznał: [redacted]

- Analizowanie łącznie flukonazolu i itraconazolu, tj. leków z grupy [redacted], przy założeniu braku istotnych różnic w skuteczności i bezpieczeństwie tych leków.
- Badania zakwalifikowane do przeglądu systematycznego dla porównania pośredniego charakteryzowały się umiarkowanie wysoką jakością – średnio 3,5 pkt. dla badań [redacted]
- W badaniach dla pozakonazolu nie oceniano jakości życia pacjentów.

Porównanie bezpośrednie POZ vs FLU

Wyniki analizy klinicznej przeprowadzonej na podstawie badania Ullmann 2007, przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny, dotyczącej porównania POZ vs FLU w zapobieganiu inwazyjnych zakażeń grzybiczych u pacjentów po przeszczepie szpiku kostnego, którzy otrzymują duże dawki leków immunosupresyjnych z powodu choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi i u których jest duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych, wskazują na występowanie istotnych statystycznie różnic pomiędzy obiema grupami w zakresie:

- zmniejszenia częstości występowania potwierdzonych lub prawdopodobnych IZG w fazie właściwej badania dla inwazyjnej aspergilozy łącznie dla wszystkich zakażeń w grupie POZ względem FLU (RR=0,33 [95%CI: 0,14; 0,77], p=0,01; RD=-0,05 [95%CI: -0,08; -0,01], p=0,006, NNT112 dni=22 [95%CI: 13; 75]); dla poszczególnych typów aspergilozy tj.: A. niespecyficzny, A. fumigatus, A. flavus, A. niger, A. terreus, Inne niespecyficzne zakażenia oraz dla A. antygeny galaktomannanowego nie odnotowano różnicy istotnej statystycznej;
- zmniejszenia częstości występowania potwierdzonych lub prawdopodobnych IZG w okresie leczenia (tj. do 7 dni od podania ostatniej dawki leku) w grupie POZ względem FLU (RR=0,31 [95%CI: 0,14; 0,73], p=0,007; RD=-0,05 [95%CI: -0,09; -0,02], p=0,004, NNT119 dni=20 [95%CI: 12; 59]).
- zmniejszenia częstości występowania w grupie POZ inwazyjnej aspergilozy łącznie dla wszystkich typów aspergilozy w okresie leczenia wśród raportowanych potwierdzonych lub prawdopodobnych IZG (RR=0,17 [95%CI: 0,05; 0,59], p=0,005; RD=-0,05 [95%CI: -0,08; -0,02], p=0,001, NNT119 dni=21 [95%CI: 13; 53]); dla poszczególnych typów aspergilozy tj.: A. niespecyficzny, A. fumigatus, A. flavus, A. niger, A. terreus, Inne niespecyficzne zakażenia oraz dla A. antygeny galaktomannanowego nie odnotowano różnicy istotnej statystycznej.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami przyjmującymi POZ i FLU w zapobieganiu kandydozom w fazie właściwej badania (tj. 112 dni), a także w całym okresie leczenia (tj. 119 dni).

Powikłania IZG były rzadszymi przyczynami zgonów w okresie obserwacji w grupie POZ niż FLU (RR=0,33 [95%CI: 0,11, 1,02], p=0,053; RD=-0,03 [95%CI: -0,05, -0,001], p=0,04, NNT168 dni=38 [95%CI: 20; 902] - wynik istotny statystycznie w odniesieniu do parametru RD). Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami POZ i FLU dla pozostałych przyczyn zgonów tj. z powodu działań niepożądanych, progresji choroby podstawowej GVHD i z innych przyczyn.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w następujących punktach końcowych: stosowanie leków dożylnie, przerwanie leczenia z powodu ZN, zgony podczas obserwacji, zgony w okresie 112 dni, zgony w okresie leczenia, przerwanie leczenia w okresie 112 dni.

Czas do wystąpienia IZG w badaniu Ullmann 2007 był istotnie statystycznie dłuższy w grupie POZ niż FLU (odpowiednio 102 vs 88 dni, p=0,048).

Należy zaznaczyć, że w badaniu Ullmann 2007 nie uzyskano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w pierwszorzędownym punkcie końcowym badania tj. potwierdzone lub prawdopodobne IZG w okresie 112 dni od randomizacji. Konkluzja autorów badania wskazuje na porównywalną skuteczność POZ i FLU w profilaktyce zakażeń grzybiczych wśród pacjentów z GVHD. POZ wykazał lepszą skuteczność w zapobieganiu inwazyjnej aspergilozie i zmniejszeniu liczby zgonów związanych z zakażeniami grzybiczymi względem terapii FLU. Przy interpretacji wyników dotyczących profilaktyki

zakażeń aspergilozy należy mieć jednak na uwadze, że FLU miał podobną skuteczność jak placebo w zapobieganiu tym zakażeniom (OR 0,99 (0,23-4,20) źródło: Ziakas 2014), a ITR wykazał istotnie statystycznie zmniejszenie zakażeń aspergilozą w porównaniu do FLU (OR. 0,40 (0,19-0,83) źródło: Ziakas 2014). Brak porównania z ITR stanowi zatem wyraźne ograniczenie analizy klinicznej.

[Redacted text block]

Skuteczność praktyczna

Wnioskodawca nie przedstawił dowodów skuteczności praktycznej wnioskowanej technologii.

Bezpieczeństwo stosowania

W badaniu Ullmann 2007 nie wykazano istotnych statystycznie różnic dla porównania POZ vs FLU w częstości występowania następujących zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem: ciężkie ZN (ciężkie ZN łącznie, podwyższony poziom enzymów wątrobowych, podwyższony poziom GGT, uszkodzenie komórek wątroby, bilirubinemia, zaburzona czynność wątroby, wymioty, nudności; innych niż ciężkie ZN: (ZN łącznie, ból głowy, biegunka, nudności, wymioty, bilirubinemia,

podwyższony poziom GGT, podwyższony poziom enzymów wątrobowych, podwyższony poziom ASPAT, podwyższony poziom ALAT, zaburzenia widzenia (widzenie niewyraźne)).

Procentowo w grupie otrzymującej pozakonazol najczęściej występowały: podwyższony poziom enzymów wątrobowych, podwyższony poziom GGT w ciężkich ZN oraz nudności wymioty i podwyższony poziom GGT i ALAT w innych niż ciężkie ZN.

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.

[Redacted text block]

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

[Redacted text block]

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Wnioskodawca przedstawił analizę koszt-efektywności i koszt-użyteczności, w której porównano pozakonazol (POZ) z flukonazolem (FLU) w profilaktyce IZG u chorych po allo-HSCT, którzy otrzymują duże dawki leków immunosupresyjnych z powodu GVHD i u których jest duże ryzyko rozwoju IZG na podstawie badania Ullmann 2007. Do modelowania użyto między innymi prawdopodobieństwa wystąpienia potwierdzonego lub prawdopodobnego IZG w ciągu 112 dni od rozpoczęcia profilaktyki w grupie POZ i FLU (pierwszorzędowy punkt końcowy). Należy zaznaczyć, że analiza statystyczna badania Ullmann 2007 nie pozwoliła na odrzucenie hipotezy o porównywalności POZ i FLU w tym punkcie końcowym, a przewagę POZ wykazano w innych punktach końcowych, takich jak zapobieganie inwazyjnej aspergilozie czy liczbie zgonów związanych z IZG. Analizę przedstawiono w horyzoncie dożywotnym, zaznaczając jednak, że wszystkie koszty profilaktyki IZG ponoszone są w pierwszym roku terapii. Jako uzupełnienie przedstawiono oszacowanie dziennego kosztu terapii pozakonazolem [Redacted text block]

Należy zwrócić uwagę, że przedstawiona przez wnioskodawcę analizę kosztów-efektywności i kosztów-użyteczności nie została oparta na badaniu potwierdzającym przewagę POZ we wnioskowanym wskazaniu, tj. w zapobieganiu wszystkich IZG, przy jednoczesnym nieprzetestowaniu założenia o przewadze w deterministycznej analizie wrażliwości i braku analizy probabilistycznej. Mając na uwadze powyższe zdecydowano się uzupełnić analizę wnioskodawcy zestawieniem kosztów. Należy zaznaczyć, że wszystkie odnalezione i przedstawione przez wnioskodawcę analizy ekonomiczne zawierały probabilistyczną analizę wrażliwości.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Mając na uwadze konsekwencje finansowania przez płatnika publicznego terapii wielokrotnie droższej, ale o niepewnej przewadze w profilaktyce wszystkich IZG (patrz rozdział 4.4. Ocena modelu wnioskodawcy), analizę wnioskodawcy zdecydowano się uzupełnić zestawieniem kosztów terapii POZ oraz FLU. Należy zaznaczyć, że preferowanym sposobem analizy w tym przypadku wydaje się analiza kosztów-efektywności/kosztów-użyteczności wraz z probabilistyczną analizą wrażliwości.

[Redacted]



Wpływ na budżet płatnika publicznego

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej





Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 7 rekomendacji i wytycznych klinicznych odnoszących się profilaktyki przeciwgrzybiczej u pacjentów po przeszczepie szpiku kostnego: 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, itrakonazolu, 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.

Odnaleziono 4 rekomendacje refundacyjne, w tym jedną pozytywną (HAS 2007) i trzy pozytywne z ograniczeniami (CED 2009, PBAC 2008 i SMC 2007). Należy zaznaczyć, że zalecane ograniczenia są w każdym przypadku bardziej restrykcyjne niż zaproponowane przez wnioskodawcę z Polsce. 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-4350-1/2014, Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie ceny urzędowej leku Noxafil (pozakonazol) we wskazaniu: zapobieganie inwazyjnym zakażeniom grzybiczym u pacjentów po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych z chorobą przeszczep przeciw gospodarzowi, 13 marca 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).