



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezisie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Opinia Rady Przejrzystości

nr 197/2015 z dnia 21 września 2015 r.

w sprawie objęcia refundacją leku Noxafil (posaconazolum)  
w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu  
podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu  
Leczniczego

*Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leku Noxafil (posaconazolum), zawiesina doustna, 40mg/ml, 105 ml, kod EAN: 5909990335244, w zakresie wskazania do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennego niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. „przewlekła choroba ziarniniakowa charakteryzująca się wysoką częstością grzybiczych zakażeń narządowych u pacjentów w wieku 18 lat i powyżej”, wyłącznie w przypadku leczenia udokumentowanych zakażeń grzybiczych.*

#### **Uzasadnienie**

*Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa pozakonazolu w leczeniu pacjentów z CGD charakteryzujących się wysoką częstością zakażeń grzybiczych włączono 9 publikacji: 1 badanie otwarte II fazy (Welzen 2011), 1 raport z badania obserwacyjnego, prospektywnego (Segal 2005) oraz 7 opisów przypadków (De Ravin 2011, Kepenekli 2014, Machouart 2011, Henckaerts 2011, Wildenbeest 2010, Hodiamont 2009, Notheis 2006). Włączone do analizy publikacje dotyczące infekcji grzybiczych u chorych na CGD dotyczyły dzieci (n=4), dorosłych (n=4) oraz populacji mieszanej (n=1, pediatryczno-dorosłej).*

*Według odnalezionych wytycznych klinicznych (Bonilla 2005) u chorych na pierwotne niedobory odporności, w tym na CGD, można zastosować następujące typy terapii:*

- profilaktykę przeciwdrobnoustrojową dla każdego patogenu (antybiotyki i leki przeciwgrzybicze), na który jest wrażliwy patogen i terapię profilaktyczną, jeśli jest dostępna, oraz szczepienia, jeśli są pasują do sytuacji chorego;*
- interwencję chirurgiczną w leczeniu opornych na leki ropni i zainfekowanych tkanek;*
- dożylną terapię substytucyjną immunoglobulinami;*



- *podskórną terapię substytucyjną immunoglobulinami;*
- *przeszczep szpiku kostnego lub terapia genowa.*

*Klasyczna postać CGD jest dziedziczona recesywnie w sprzężeniu z chromosomem X, typowo ujawnia się u chłopców w ciągu dwóch miesięcy od urodzenia, chociaż rozpoznanie może nie być ustalone aż do okresu dojrzałości. Głównymi problemami zdrowotnymi pacjentów z przewlekłą chorobą ziarniniakową (CGD) są: nawracające, ciężkie zakażenia; tworzenie ziarniniaków i rozwój procesów autoimmunizacyjnych. Zakażenia wywoływane są głównie przez bakterie katalazo--dodatnie (np. Staphylococcus aureus, jelitowe pałeczki G – ujemne, Serratia marcescens oraz Pseudomonas cepacia) oraz grzyby (Aspergillus sp., C. albicans). W około 60% zakażeń u pacjentów z przewlekłą chorobą ziarniniakową nie udaje się jednak wyhodować żadnego patogenu. Zakażenia często dotyczą narządów mających bezpośredni kontakt ze środowiskiem zewnętrznym (nawracające zapalenia płuc, ropnie skórne, zapalenia węzłów chłonnych, zapalenia układu moczowego, błony śluzowej żołądka, dwunastnicy i przetyku). Poważnym problemem są zapalenia kości i posocznice. Charakterystyczne dla przewlekłej choroby ziarniniakowej jest także formowanie się ropni narządowych (w wątrobie, śledzionie, płucach, kościach i rzadziej w mózgu) oraz występowanie nawracających biegunek i przetok okołoodbytniczych. U niektórych pacjentów spotyka się nawracające zapalenia spojówek, przewlekły nieżyt błony śluzowej nosa, zapalenia błony śluzowej jamy ustnej i przyzębia. Przewlekła choroba ziarniniakowa predysponuje także do występowania kandydozy jamy ustnej oraz aft nawracających. Charakterystycznym objawem przewlekłej choroby ziarniniakowej są także ziarniniaki naciekające różne narządy, co prowadzi często do ich dysfunkcji.*

*Noxafil zawieszina doustna posiada zarejestrowane wskazania w terapii 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 grzybniak 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.*

*Noxafil zawiesina doustna jest również wskazany w zapobieganiu inwazyjnym zakażeniom grzybiczym u następujących pacjentów:*

- *Pacjentów z ostrą białaczką szpikową (ang. acute myelogenous leukemia, AML) lub zespołem mielodysplastycznym (ang. myelodysplastic syndromes, MDS), którzy otrzymują chemioterapię w celu indukcji remisji i mogą w związku z tym mieć długotrwałą neutropenię oraz duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych;*
- *Pacjentów po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych (ang. hematopoietic stem cell transplant - HSCT), którzy otrzymują duże dawki leków immunosupresyjnych z powodu choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. graft versus host disease, GVHD) i u których jest duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych.*

*Pozakonazol stosowany jest u pacjentów z CGD, w kolejnych liniach leczenia inwazyjnych zakażeń grzybiczych lub u których stwierdzono oporność na dotychczasowe leczenie oraz w leczeniu ratunkowym po usunięciu chirurgicznym zainfekowanych tkanek.*

#### **Przedmiot zlecenia**

Zlecenie Ministra Zdrowia, zawarte w piśmie PLA.4600.334.2015.DJ z dnia 8 września 2015 r., dotyczyło wydania opinii Rady Przejrzystości w sprawie wydania z urzędu decyzji o objęciu refundacją leków przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla produktu leczniczego Noxafil, Posaconazolum, zawiesina doustna, 40mg/ml, 105 ml, kod EAN: 5909990335244 we wskazaniu: przewlekła choroba ziarniniakowa charakteryzująca się wysoką częstością grzybiczych zakażeń narządowych u pacjentów w wieku 18 lat i powyżej, w kategorii dostępności refundacyjnej: lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym.

.....  
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości

Prof. Rafał Suwiński

#### **Tryb wydania opinii**

Opinię wydano na podstawie art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581).

Wykorzystane źródła danych:

1. Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, Raport nr: AOTMiT-BOR-434-10/2015, „Noxafil (posaconazolum) w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych”, Warszawa, wrzesień 2015 r.