



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 58/2022 z dnia 25 kwietnia 2022 roku

w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną posaconazolum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Rada Przejrzystości uważa za zasadną kontynuację refundacji leków zawierających substancję czynną posaconazolum we wskazaniach pozarejestacyjnych: ostra białaczka limfoblastyczna wysokiego ryzyka u dzieci poniżej 18 r.ż.; nawrót ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci poniżej 18 r.ż.; nawrót ostrej białaczki szpikowej u dzieci poniżej 18 r.ż.

Uzasadnienie

Rada Przejrzystości wydała pozytywną opinię nr 178/2019 z dnia 17 czerwca 2019 r. w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych substancji czynnej posaconazolum: ostra białaczka limfoblastyczna wysokiego ryzyka u dzieci poniżej 18 r.ż., nawrót ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci poniżej 18 r.ż., nawrót ostrej białaczki szpikowej u dzieci poniżej 18 r.ż.

Jedno retrospektywne, jednośrodkowe badanie kohortowe (Zhang 2020), dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa pozakonazolu i flukonazolu w zapobieganiu infekcjom grzybiczym u pediatrycznych pacjentów z białaczką limfoblastyczną wykazało, iż infekcje grzybicze występowały istotnie statystycznie rzadziej w grupie pozakonazolu w porównaniu z grupą bez profilaktyki ($p=0,027$). Ponadto infekcje grzybicze występowały 15 rzadziej w grupie pacjentów stosujących pozakonazol w porównaniu z grupą pacjentów stosujących flukonazol ($p<0,001$).

Ograniczeniem analizy jest brak odnalezienia badań z wyższych poziomów dowodów naukowych niż badania obserwacyjne. Jednocześnie odnalezione w ramach prac nad niniejszym aneksem badanie dotyczyło jedynie pacjentów z białaczką limfoblastyczną. Należy mieć jednak na uwadze szczególnie wiek populacji docelowej, której dotyczy zlecenie.

Odnaleziono też 1 prospektywne, nierandomizowane badanie (Döring 2017). W badaniu tym porównywano wyniki skuteczności pozakonazolu stosowanego w postaci zawiesiny doustnej z pozakonazolem podawanym w tabletkach



w ramach profilaktyki zakażeń grzybiczych u pacjentów pediatrycznych z nowotworami hematologicznymi lub chorobami hematologicznymi nienowotworowymi po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych. Wśród 31 pacjentów stosujących pozakonazol w postaci zawiesiny było 3 chorych z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL), 2 z nawrotową ostrą białaczką limfoblastyczną (ALLR) oraz 2 z nawrotową ostrą białaczką szpikową (AMLR). U żadnego z tych pacjentów podczas stosowania pozakonazolu w ciągu 108-dniowego okresu obserwacji nie wystąpiły zakażenia grzybicze. Zdarzenia niepożądane wystąpiły u 3 pacjentów. U 2 były to nudności, a u jednego krótkotrwała utrata apetytu. Analiza wykazała hepatotoksyczne działanie pozakonazolu (podwyższony poziom AST i ALT).

Wytyczne Polskiego Towarzystwa Hematologii i Transfuzji Krwi, Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej oraz Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (PTHITK/ PTOHD/ PALG2020) wskazują, iż zawiesina doustna pozakonazolu pozostaje w Polsce leczeniem z wyboru w profilaktyce u dzieci z wysokim ryzykiem rozwoju inwazyjnej choroby grzybiczej. Jako alternatywę dla pozakonazolu wytyczne wskazują mykafunginę. Podczas wtórnej profilaktyki przeciwgrzybiczej oraz empirycznej terapii przeciwgrzybiczej u dzieci wytyczne wskazują na możliwość zastosowania pozakonazolu lub worykonazolu. Wytyczne nie ograniczają wieku dzieci, u których terapie mogą być stosowane. Wytyczne Pediatric Oncology Group of Ontario (POGOO 2020), dotyczące ogólnoustrojowej profilaktyki przeciwgrzybiczej u pacjentów pediatrycznych z nowotworami układu krwiotwórczego i biorców przeszczepów komórek macierzystych wskazują na pozakonazol jako opcję leczenia u dzieci ≥ 13 r.ż. Ogólnoswiatowa Sieć Transplantacji Krwi i Szpiku (WMBT, Worldwide Network for Blood and Marrow Transplantation) przedstawiła zalecenia dotyczące niezbędnych leków wymaganych do stworzenia programu transplantacji komórek krwiotwórczych, do których zalicza się także pozakonazol. W ramach wyszukiwania przeprowadzonego w 2019 r. zidentyfikowano 3 dokumenty wytycznych: 1 rekomendację Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej, 1 rekomendację ze Stanów Zjednoczonych National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2019) oraz wytyczne europejskie European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 2017). W polskich wytycznych pozakonazol był zalecany w leczeniu inwazyjnej aspergilozy oraz w drugiej linii leczenia mukormykozy. W wytycznych NCCN 2019 i ECIL 2017 nie przedstawiono zaleceń dla populacji pediatrycznej. Wytyczne NCCN 2019 wymieniały pozakonazol jako opcję terapeutyczną w profilaktyce przeciwgrzybiczej w przypadku ostrej białaczki szpikowej przy współwystępowaniu neutropenii. Natomiast w obydwu zagranicznych dokumentach analizowana substancja czynna zalecana była w przypadku mukormykozy i aspergilozy w różnych liniach leczenia.

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 463), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego nr: OT. 4221.20.2022 (Aneks do opracowania nr: OT.4321.26.2019) „Pozakonazol we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna wysokiego ryzyka u dzieci poniżej 18 r.ż., nawrót ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci poniżej 18 r.ż., nawrót ostrej białaczki szpikowej u dzieci poniżej 18 r.ż.”. Data ukończenia: 20.04.2022 r.