



Agencja Oceny Technologii Medycznych Wydział Oceny Technologii Medycznych

**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
Analiza weryfikacyjna**

Nr: AOTM-OT-4350-1/2014

Data ukończenia: 13 marca 2014

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).

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 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. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust. 1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2002 r., Nr 101, poz. 926 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz skrótów

Agencja – Agencja Oceny Technologii Medycznych

allo-HSCT – allogeniczny przeszczep szpiku kostnego (ang. *allogenic hematopoietic stem cell transplantation*)

AML – ostra białaczka szpikowa (ang. *acute myoblastic leukemia*)

ASBMT – American Society for Blood and Marrow Transplantation

auto-HSCT – autologiczny przeszczep szpiku kostnego (ang. *autologic hematopoietic stem cell transplantation*)

AWA – analiza weryfikacyjna Agencji

AWMSG – All Wales Medicines Strategy Group

CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health

CEA – analiza kosztów-efektywności (ang. *Cost Effectiveness Analysis*)

CED – Committee to Evaluate Drugs

CEDAC – Canadian Expert Drug Advisory Committee

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego

CI – przedział ufności (ang. *Confidence Interval*)

CRD - The Centre for Reviews and Dissemination

CUA – analiza kosztów-użyteczności (ang. *Cost Utility Analysis*)

DDD – zdefiniowana dawka dobową (ang. *defined daily dose*)

ECIL – European Conference on Infections in Leukaemia

EMA – European Medicines Agency

ESCMID – European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

FLU – flukonazol

GSHO – German Society of Hematology and Oncology

GVHD – choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. *Graft-Versus-Host Disease*)

HAS – Haute Autorité de Santé

IDSa – Infectious Diseases Society of America

ITR – itrakonazol

IZG – inwazyjne zakażenia grzybicze (ang. *invasive fungal infections, IFI*)

JGP – Jednorodne Grupy Pacjentów

KET – ketokonazol

Komparator – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej

Lek – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)

MD – średnia różnic uzyskanych w badaniach włączonych do metaanalizy (wynik metaanalizy wyników stanowiących zmienne ciągłe) (ang. – *Mean Difference*)

MDS – zespół mielodysplastyczny (ang. *myodysplastic syndrome*)

MZ – Ministerstwo Zdrowia

na – nie dotyczy

NCCN – National Comprehensive Cancer Network

NICE – National Institute for Health and Care Excellence

NNT – oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie albo uniknąć wystąpienia badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym (ang. – *Number Needed to Treat*)

OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*)

P – prawdopodobieństwo

PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee

PDD - dobową dawkę przepisana (ang. *prescribed daily dose*)

RD – różnica ryzyk (ang. *risk difference*)

POZ – pozakonazol

Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej – rozporządzenie określające sposób i procedury przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji, o którym mowa w art. 35 ust. 10 pkt 1 ustawy o refundacji

Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0, poz. 388)

RR – (ang. – *Relative Risk, Risk Ratio*) ryzyko względne; określa, o ile razy zastosowanie ocenianej interwencji zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia badanego zdarzenia w porównaniu z prawdopodobieństwem wystąpienia tego zdarzenia w przypadku zastosowania komparatora

RSS – instrument podziału ryzyka (ang. *risk-sharing schemes*)

SA – analiza wrażliwości (ang. *sensitivity analysis*)

SEER – Surveillance, Epidemiology and End Results

SMC – Scottish Medicines Consortium

Technologia – technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji

Ustawa o refundacji – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)

Ustawa o świadczeniach – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)

Wytyczne – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

ZN – zdarzenia niepożądane

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	7
2. Problem decyzyjny	9
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	9
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii	9
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych	10
2.4. Problem zdrowotny.....	10
2.5. Wnioskowana technologia medyczna	12
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej	12
2.5.2. Status rejestracyjny	12
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	13
3. Ocena analizy klinicznej	14
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	14
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu	14
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy	22
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne	22
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	26
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	26
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania	26
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia	26
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	27
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	30
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	30
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności	32
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	35
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	37
3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej	37
4. Ocena analizy ekonomicznej	41
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne	41
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy	42
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	45
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	46
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej	47
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	47
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	48
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	49
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	49
4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	50
5. Ocena analizy wpływu na budżet	52
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	52

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	53
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	56
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy	56
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	58
5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet	58
6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	60
7. Uwagi do zapisów programu lekowego	60
8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	60
9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....	61
9.1. Rekomendacje kliniczne	61
9.2. Rekomendacje refundacyjne.....	61
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji	63
10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach	65
11. Opinie ekspertów.....	69
12. Kluczowe informacje i wnioski	70
13. Źródła.....	75
14. Załączniki	78

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego
kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR)

7.01.2014; MZ-PLR-460-20183-1/KWA/14,
numer wniosku (R131123060)

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

Noxafil (posaconazole), 40 mg/ml, zawiesina doustna, kod EAN 5909990335244

Wnioskowane wskazanie: 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.

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji)

- lek, dostępny w aptece na receptę:
 - w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 - we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach programu lekowego
- lek stosowany w ramach chemioterapii:
 - w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 - we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych, innych niż wyżej wymienione

Deklarowany poziom odpłatności (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 2 ustawy o refundacji)

[Redacted]

[Redacted]

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)

[Redacted]

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

[Redacted]

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- analiza racjonalizacyjna
- inne: „analiza problemu decyzyjnego”

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną**Wnioskodawca:**

MSD Polska Dystrybucja Sp. z o.o. (zgodnie ze złożonym wnioskiem)

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:

Merck Sharp & Dohme Ltd
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Wielka Brytania

Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną:

1. Noxafil – DELFARMA SP. Z O.O., POLSKA
2. Posaconazole SP – SCHERING-PLOUGH EUROPE, BELGIA

Wskazane produkty lecznicze nie znajdują się na Urzędowym Wykazie Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 12 kwietnia 2013 r.

Źródło: Informator MZ o lekach w Polsce <http://bil.aptek.pl/servlet/leki/search> (data dostępu 10.03.2014 r.), Wykaz URPL

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:

1. Diflucan (flukonazol) – DELFARMA SP. Z O.O., POLSKA
2. Diflucan (flukonazol) – PFIZER EUROPE MA EEIG, WIELKA BRYTANIA
3. Flucostat (flukonazol) – MEDANA PHARMA SPÓŁKA AKCYJNA, POLSKA
4. Fluconazin (flukonazol) – PRZEDSIĘBIORSTWO PRODUKCJI FARMACEUTYCZNEJ HASCO-LEK S.A., POLSKA
5. Fluconazol (flukonazol) – SLOVAKOFARMA A.S. (ZENTIVA), SŁOWACJA
6. Fluconazole (flukonazol) – POLFARMEX S.A., POLSKA
7. Fluconazole 150 (flukonazol) – KUTNOWSKIE Z.F. "POLFA" S.A., POLSKA
8. Fluconazole Accord (flukonazol) – ACCORD HEALTHCARE POLSKA SP.Z O.O., POLSKA
9. Fluconazole Aurobindo (flukonazol) – AUROBINDO PHARMA (MALTA)LIMITED, MALTA
10. Fluconazole B.Braun (flukonazol) – B.BRAUN MELSUNGEN AG, NIEMCY
11. Fluconazole EGIS (flukonazol) – EGIS POLSKA SP. Z O.O., POLSKA
12. Fluconazole Kabi (flukonazol) – FRESENIUS KABI POLSKA SP. Z O.O., POLSKA
13. Fluconazole Polfarmex (flukonazol) – POLFARMEX S.A., POLSKA
14. Fluconazole Redibag (flukonazol) – BAXTER POLSKA SP. Z O. O., POLSKA
15. Flucorta (flukonazol) – POLFARMEX S.A., POLSKA
16. Flukonazol (flukonazol) – CLARIS LIFESCIENCES (UK) LTD., WIELKA BRYTANIA
17. Flukonazol Actavis (flukonazol) – ACTAVIS GROUP PTC EHF, ISLANDIA
18. Flumycon (flukonazol) – TEVA PHARMACEUTICALS POLSKA SP. Z O. O.
19. Mycomax (flukonazol) – ZENTIVA K.S., CZECHY
20. Cladostad 100 (itakonazol) – STADA ARZNEIMITTEL AG, NIEMCY
21. Itraconazole (itakonazol) – Premier Reserch SANDOZ GMBH, AUSTRIA
22. ItraGen (itakonazol) – GENERICS (UK) LTD., WIELKA BRYTANIA
23. ItraGen (itakonazol) – DELFARMA SP. Z O.O., POLSKA
24. Itrax (itakonazol) – GENEXO SP. Z O.O., POLSKA
25. Orungal (itakonazol) – JANSSEN PHARMACEUTICA N.V., BELGIA
26. Trioxal (itakonazol) – ZAKŁADY FARMACEUTYCZNE POLPHARMA S.A.

Źródło: Informator MZ o lekach w Polsce <http://bil.aptek.pl/servlet/leki/search> (data dostępu 10.03.2014 r.)

2. Problem decyzyjny

2.1. Przedmiot i historia 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.).

Jako uzasadnienie wniosku przekazano m.in. komplet analiz farmakoekonomicznych:

- ██████████ et. al. *Pozakonazol (Noxafil®) w profilaktyce inwazyjnych zakażeń grzybiczych u pacjentów z nowotworami hematologicznymi oraz po przeszczepie szpiku kostnego, Analiza problemu decyzyjnego*, HealthQuest, Warszawa grudzień 2013,
- ██████████ et. al. *Pozakonazol (Noxafil®) w profilaktyce inwazyjnych zakażeń grzybiczych u pacjentów z nowotworami hematologicznymi oraz po przeszczepie szpiku kostnego, Analiza kliniczna*, HealthQuest, Warszawa grudzień 2013,
- ██████████ et. al. *Pozakonazol (Noxafil®) w profilaktyce inwazyjnych zakażeń grzybiczych u pacjentów z nowotworami hematologicznymi oraz po przeszczepie szpiku kostnego, Analiza ekonomiczna*, HealthQuest, Warszawa grudzień 2013,
- ██████████ et. al. *Pozakonazol (Noxafil®) w profilaktyce inwazyjnych zakażeń grzybiczych u pacjentów z nowotworami hematologicznymi oraz po przeszczepie szpiku kostnego, Analiza wpływu na system ochrony zdrowia*, HealthQuest, Warszawa grudzień 2013,
- ██████████ et. al. *Pozakonazol (Noxafil®) w profilaktyce inwazyjnych zakażeń grzybiczych u pacjentów z nowotworami hematologicznymi oraz po przeszczepie szpiku kostnego, Analiza racjonalizacyjna*, HealthQuest, Warszawa grudzień 2013.

Pismem z dnia 3 lutego 2014 r., znak AOTM-OT-4350-1(3)/MPa_AIK_ACh/2014, Agencja przekazała Ministerstwu Zdrowia informację o niezgodności przedłożonych wraz z wnioskiem analiz względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. 2012 nr 69 poz. 388).

Pismem z dnia 5 lutego 2014 r., znak MZ-PLR-460-20375-3/KB/14, Ministerstwo Zdrowia zwróciło się do podmiotu odpowiedzialnego, firmy MSD Polska Dystrybucja Sp. z o.o. z prośbą o uzupełnienie stwierdzonych niezgodności, tak aby spełnić wymagania zawarte w ww. rozporządzeniu.

Dnia 25 lutego 2014 r. wpłynęło do Agencji pismo Ministerstwa Zdrowia znak: MZ-PLR-460-20183-3/KWA/14, przekazujące Agencji dokumentację wnioskodawcy, tj. uzupełnienie do analizy klinicznej i ekonomicznej. Wnioskodawca uzupełnił niektóre braki wskazane przez Agencję, jednak podtrzymał swoje stanowisko o porównywalności FLU i itraconazolu. Należy zaznaczyć, że itraconazol odznacza się szerszym spektrum działania niż FLU, dlatego teza o porównywalności tych interwencji nie znajduje uzasadnienia.

2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Pozakonazol nie stanowił nigdy przedmiotu obrad Rady Konsultacyjnej/Przejrzystości.

2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Technologie alternatywne itraconazol oraz flukonazol stanowiły przedmiot opinii Rady Przejrzystości. W poniższej tabeli zestawiono dotychczas wydane opinie.

Tabela 1. Dotychczasowe Opinie Rady Przejrzystości dotyczące technologii alternatywnych.

Numer i data wydania dokumentu	Opinia Rady Przejrzystości
Opinia Rady Przejrzystości nr 54/2012 z dnia 23 kwietnia 2012 r. w sprawie objęcia refundacją leków w zakresie wskazań do stosowania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, wg wykazu stanowiącego załącznik do pisma Ministra Zdrowia o sygn. MZ-PLS-460-13602-16/AP/12	<p>Rada uważa za zasadne objęcie refundacją leków w zakresie wskazań do stosowania odmiennych niż określone w ChPL wg wykazu stanowiącego załącznik do pisma MZ o sygnaturze MZ-PLS-460-13602-16/AP/12, m.in.:</p> <ul style="list-style-type: none"> Flukonazol (Flumycon, syrop 5mg/ml) w profilaktyce zakażeń grzybiczych u chorych z rozpoznaniem przewlekłej białaczki limfatycznej otrzymujących analogi puryn lub alemtuzumab. <p>Źródło: http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/027/ORP/U_11_73_RP_20120423_opinia_54.pdf (data dostępu 12.03.2014 r.)</p>
Opinia Rady Przejrzystości nr 110/2012 z dnia 18 czerwca 2012 r. w sprawie objęcia refundacją leków hematologicznych i hematologicznych określonych w załączniku do pisma o sygn. MZ-PLR-460-14910-31/DG/12 w zakresie wskazań do stosowania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leków hematologicznych i hematologicznych, określonych w załączniku do pisma o sygn. MZ-PLR-460-14910-31/DG/12, w zakresie wskazań do stosowania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, pod warunkiem ich stosowania w oparciu o aktualne dowody naukowe oraz wytyczne i dyrektywy międzynarodowych organizacji medycznych i towarzystw naukowych, m.in.</p> <ul style="list-style-type: none"> fluconazolium w leczeniu profilaktycznym u pacjentów z zaburzeniami odporności lub chorobami rozrostowymi układu krwiotwórczego, itraconazolium w leczeniu zapobiegawczym (pierwotnym lub wtórnym) u pacjentów po autologicznym lub allogenicznym przeszczepie szpiku oraz w leczeniu profilaktycznym u pacjentów z zaburzeniami odporności lub chorobami rozrostowymi układu krwiotwórczego. <p>Źródło: http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/060/ORP/ORP_110_2012_0ff-label_hemat_onkohemat.pdf (data dostępu 12.03.2014 r.)</p>

Źródło: www.aotm.gov.pl (data dostępu 12.03.2014 r.)

2.4. Problem zdrowotny

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

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 grzybicze (IZG), 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 allo-HSCT, którzy otrzymują duże dawki leków immunosupresyjnych z powodu GVHD.

Na przeszczepienie komórek macierzystych pozwala ich ogromny potencjał proliferacyjny, zdolność do zagnieżdżania się w szpiku po podaniu dożylnym oraz możliwość bezpiecznej krioprezerwacji i rozmrażania. U ludzi przeszczepienie niewielkiej części wszystkich komórek macierzystych pozwala na pełną regenerację układu krwiotwórczego. Źródłem komórek macierzystych może być szpik kostny, krew obwodowa lub krew pępowinowa. Przeszczepiane komórki mogą pochodzić od dawcy (spokrewnionego lub niespokrewnionego) zgodnego lub częściowo zgodnego w zakresie antygenów większych układu zgodności tkankowej (ang. *human leukocyte antigen*, HLA) – jest to przeszczep alogeniczny (allo-HSCT). Mogą to być też wcześniej pobrane i zamrożone komórki chorego – jest to przeszczep autologiczny (auto-HSCT). Przed HSCT stosuje się tzw. kondycjonowanie, składające się z chemioterapii w dużych dawkach i radioterapii. Celem takiego postępowania jest eliminacja szpiku biorcy (mieloablacja).

Choroba przeszczep przeciw gospodarzowi jest wynikiem reakcji alogenicznych limfocytów T, podanych wraz z przeszczepem lub rozwijających się z niego, skierowanej przeciw antygenom biorcy. Może wystąpić jedynie po allo-HSCT, choć po auto-HSCT opisywano objawy przypominające GVHD. Wyróżnia się ostrą GVHD (ang. *acute GVHD*, aGVHD), występującą w ciągu 100 dni od przeszczepu, oraz przewlekłą GVHD

(ang. *chronic GVHD*). aGVHD występuje u 30-50% chorych, cGVHD u 50-60% chorych między 3. a 24. miesiącem po transplantacji (Szczeklik 2013). Źródła amerykańskie (Sykes 2011) przywołane przez wnioskodawcę podają natomiast 30-40% dla dawcy i biorcy spokrewnionego, a 60-80% dla dawcy i biorcy niespokrewnionego. Chorzy z cGVHD są podatni na powikłania infekcyjne, dlatego wymagają profilaktycznego leczenia przeciw drobnoustrojowemu jednocześnie z leczeniem immunosupresyjnym.

Epidemiologia

Zakażenia grzybicze stanowią 9-10% wszystkich infekcji u chorych hospitalizowanych. Częstość występowania inwazyjnych zakażeń grzybiczych u pacjentów z nowotworami hematologicznymi i po transplantacji wzrasta. W ostatnich latach zaobserwowano częstsze pojawianie się szczepów opornych na standardowe leczenie oraz nowych lub uprzednio rzadko występujących patogenów. Zaobserwowano także zwiększenie śmiertelności z powodu zakażeń grzybiczych.

Etiologia i patogenez

Większość zakażeń grzybiczych rozwija się u osób z upośledzoną odpornością i ma charakter zakażeń oportunistycznych. IZG wywoływane są najczęściej przez grzyby:

- drożdżopodobne (zakażenia endogenne – źródłem jest chory, ewentualnie inni ludzie, np. personel, pacjenci, *Candida*, *Cryptococcus*, *Trichosporon*, *Blastoschizomyces*, *Malassezia*);
- pleśniowe (zakażenia egzogenne – źródłem jest środowisko, *Aspergillus*, *Fusarium*, *Scedosporium*, *Zygomycetes*, *Mucor*, *Rhizopus*, *Absidia*, *Trichoderma*, *Acremonium*, *Curvularia*, *Alternaria*).

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

Do wystąpienia inwazyjnych zakażeń grzybiczych predysponują przede wszystkim stany upośledzenia odporności. Jednym z najważniejszych czynników sprzyjających inwazyjnym zakażeniom grzybiczym jest neutropenia, zwłaszcza głęboka (<0,2 x G/l) i długotrwała (> 9 dni). Do grupy chorych największego ryzyka rozwoju inwazyjnej grzybicy należą m.in. pacjenci po allogenicznym przeszczepieniu komórek krwiotwórczych od dawcy niespokrewnionego lub nie w pełni zgodnego, z opóźnioną regeneracją hematopoezy lub intensywnym kondycjonowaniu oraz pacjenci z chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi (GVHD) i po intensywnym leczeniu z powodu AML, MDS, ALL z neutropenią < 0,1-0,2 x G/l trwającą >21 dni (10%).

Najczęstszą drogą inwazji grzybów jest uszkodzona błona śluzowa przewodu pokarmowego i dróg oddechowych lub skolonizowany centralny cewnik żylny (w przypadku grzybów z rodzaju *Candida*) oraz drogą wziewną wskutek wdychania zarodników z powietrza (w przypadku grzybów pleśniowych).

Klasyfikacja

Zakażenia grzybicze dzielą się na powierzchniowe i inwazyjne. Przedmiotem niniejszego opracowania są zakażenia inwazyjne, które można sklasyfikować do trzech głównych grup prawdopodobieństwa (wg EORTC):

- zakażenia udowodnione (pewne, potwierdzone) – „proven” czynniki ryzyka u pacjenta + objawy kliniczne + pozytywne badanie mikologiczne + badanie histopatologiczne z tkanek potwierdzające obecność grzyba;
- zakażenia prawdopodobne – „probable” czynniki ryzyka u pacjenta + objawy kliniczne + pozytywne badania mikologiczne;
- zakażenia możliwe – „possible” czynniki ryzyka u pacjenta + objawy kliniczne lub pozytywne badanie mikologiczne.

Powyższą klasyfikację oparto na trzech grupach czynników: czynnikach związanych z gospodarzem (chorym), dowodów mikologicznych oraz cechach klinicznych.

Obraz kliniczny

Obraz kliniczny IZG jest mało charakterystyczny, zbliżony do zakażeń o etiologii wirusowej lub bakteryjnej, często niespecyficzny i skąpoobjawowy. U chorych w stanie immunosupresji i braku prawidłowej odpowiedzi komórkowej często nie dochodzi do ujawnienia się ognisk zakażenia w badaniach obrazowych. W początkowej fazie choroby jedynym objawem może być gorączka, w związku z powyższym, u każdego pacjenta w neutropenii przedłużająca się gorączka (powyżej 4 dni), niepoddająca się leczeniu antybiotykami lub następujący, tzw. drugi rzut gorączki w okresie regeneracji granulocytów powinna nasuwać podejrzenie

grzybicy oraz konieczność przeprowadzenia dodatkowych badań. Zakażenie może także przebiegać bez gorączki – u 10% chorych oraz z objawami wstrząsu septycznego.

Leczenie i cele leczenia

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.

Leki przeciwgrzybicze dzieli się na cztery główne grupy:

- antybiotyki polienowe (amfoterycyna B, amfoterycyna B liposomalna, amfoterycyna B koloidalna (siarczan cholesterylu), amfoterycyna B lipidowa, nystatyna, natamycyna) – mechanizm działania: wiązanie z ergosterolem, składnikiem błony komórkowej grzybów, co powoduje zwiększenie jej przepuszczalności i lizę komórki grzyba;
- azole (imidazole – ketokonazol, triazole – flukonazol, itraconazol, nowe triazole (II generacja) – worykonazol, pozakonazol, rawukonazol) – mechanizm działania grzybobójczego: blokują działanie enzymów kluczowych w syntezie ergosterolu, ważnego składnika błony komórkowej grzybów;
- antymetabolity (analogi nukleozydowe) – flucytozyna – hamuje syntezę kwasu nukleinowego;
- echinokandyny – kaspofungina, mikafungina, anidulafungina – mechanizm działania: hamowanie syntezy glukanu, składnika ściany komórkowej grzybów.

Przebieg naturalny i rokowanie

Po zakażeniu dochodzi do rozsiewu i tworzenia przerzutowych ognisk zakażenia poprzez naczynia krwionośne w różnych narządach. 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%.

Źródło: APD wnioskodawcy, Krzemieniecki 2008, Szczeklik 2013, Raport AOTM-OT-4352-2/2013

2.5. Wnioskowana technologia medyczna

2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 2. Charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego

Nazwa(y), postać farmaceutyczna, droga podania, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13	Noxafil, 40 mg/ml, zawiesina doustna, kod EAN 5909990335244
Substancja czynna	pozakonazol
Droga podania	doustna
Mechanizm działania	pozakonazol jest inhibitorem 14 α -demetylasy lanosterolu (CYP51), enzymu katalizującego kluczowy etap biosyntezy ergosterolu.

2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 3. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Procedura rejestracyjna	Centralna (EU/1/05/320/001 - numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu)
1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 25 października 2005 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 25 października 2010
2. Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu	
Wnioskowane wskazanie	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.

Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	<p>Leczenie powinien rozpocząć lekarz mający doświadczenie w terapii zakażeń grzybiczych lub w leczeniu podtrzymującym u pacjentów wysokiego ryzyka, u których pozakonazol stosowany jest zapobiegawczo.</p> <p>Zapobieganie inwazyjnym zakażeniom grzybiczym - 200 mg (5 ml) trzy razy na dobę.</p> <p>Oporne inwazyjne zakażenia grzybicze (IZG)/Pacjenci z IZG i z nietolerancją na terapię pierwszego rzutu - 200 mg (5 ml) cztery razy na dobę. Pacjentom, którzy mogą tolerować posiłki lub preparaty odżywcze można alternatywnie podawać dawkę 400 mg (10 ml) dwa razy na dobę podczas spożywania lub zaraz po spożyciu posiłku lub preparatu odżywczego.</p> <p>Kandydoza jamy ustnej i gardła – 200 mg (5 ml) podawane raz na dobę w ciągu 1. doby, a następnie 100 mg (2,5 ml) raz na dobę przez 13 dni.</p>
Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego	<p>Noxafil jest wskazany w leczeniu następujących zakażeń grzybiczych u dorosłych:</p> <ul style="list-style-type: none"> – 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 oporne 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.. <p>Noxafil jest również wskazany w zapobieganiu inwazyjnym zakażeniom grzybiczym u następujących pacjentów z ostrą białaczką szpikową lub zespołem mielodysplastycznym, którzy otrzymują chemioterapię w celu indukcji remisji i mogą w związku z tym mieć długotrwałą neutropenię oraz duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych;</p>
Przeciwwskazania	<p>Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.</p> <p>Jednoczesne stosowanie alkaloidów sporyszu.</p> <p>Jednoczesne stosowanie leków metabolizowanych przez CYP3A4 - terfenadyny, astemizolu, cyzaprydu, pimozydu, halofantryny lub chinidyny - może powodować zwiększenie stężenia tych leków w osoczu, prowadząc do wydłużenia odstępu QTc i rzadko przypadków torsade des pointes.</p> <p>Jednoczesne podawanie leków z grupy inhibitorów reduktazy HMG-CoA - symwastatyny, lowastatyny i atorwastatyny.</p>
Lek sierocy (TAK/NIE)	NIE

Dnia 20 października 2006 FDA zarejestrowało Noxafil w postaci roztworu doustnego w profilaktyce inwazyjnych zakażeń *Aspergillus* i *Candida* u pacjentów w wieku 13 lat i starszych, którzy są w grupie wysokiego ryzyka wystąpienia tych zakażeń ze względu na ciężkie niedobory odporności, np. po przeszczepach HSCT z GVHD lub u osób z nowotworami układu krwiotwórczego o przedłużonej neutropenii po stosowanej chemioterapii oraz w leczeniu kandydozy jamy ustnej i gardła, w tym opornych na leczenie itraconazolem i / lub flukonazolem kandydoz postaci choroby.

Dnia 25 grudnia 2013 r. FDA zarejestrowało Noxafil w postaci tabletek o opóźnionym uwalnianiu, 100 mg w takich samych wskazaniach do stosowania jak roztwór doustny

Źródło:

<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Overview&DrugName=NOXAFIL&CFID=23932949&CFTOKEN=f53190e902ec1810-DEC98916-A237-1027-1A35AD244F947A3C>

2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 4. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	lek, środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrób medyczny dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym
Poziom odpłatności	
Grupa limitowa	
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	

3. Ocena analizy klinicznej

3.1. Alternatywne technologie medyczne

3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

Tabela 5. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wnioskowanych wskazaniach

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
USA	NCCN 2013 <i>National Comprehensive Cancer Network Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections</i>	<p>Poniżej przedstawiono rekomendacje dotyczące profilaktyki przeciwgrzybiczej u pacjentów onkologicznych z wysokim i umiarkowanym ryzykiem infekcji, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci z AML/MDS (z neutropenią) – rekomendowane jest rozważenie zastosowania pozakonazolu (1), worykonazolu (2B), flukonazolu (2B) oraz amfoterycyny B (2B). Terapię należy stosować do ustąpienia neutropenii, pacjenci po auto-HSCT z zapaleniem błony śluzowej – rekomendowane jest rozważenie flukonazolu (1) oraz mikafunginy (1), terapię należy stosować do ustąpienia neutropenii, auto-HSCT bez zapalenia błony śluzowej – rekomendowane jest rozważenie braku profilaktyki (2B), pacjenci po allo-HSCT (z neutropenią) – rekomendowane jest rozważenie zastosowania flukonazolu (1), m kafunginy (1), itraconazolu (2B), worykonazolu (2B), pozakonazolu (2B) oraz amfoterycyny B (2B), pacjenci ze znaczącą GVHD – rekomendowane jest rozważenie zastosowania pozakonazolu (1), worykonazolu (2B), echinokandinu (2B), amfoterycyny B (2B). Należy stosować leczenie do ustąpienia znaczącej GVHD. <p>Legenda: 1 – rekomendacja na podstawie dowodów wysokiej jakości, jednolita zgoda wśród członków NCCN, 2B – rekomendacja na podstawie dowodów niższej jakości, ogólny konsensus wśród członków NCCN</p>
Europa	ESCMID 2012 <i>European Society of Clinical Microbiology</i>	<p>Profilaktyka zakażeń grzybami z rodzaju <i>Candida</i> u pacjentów po allo-HSCT z GVHD oraz chorych z ciężką i długotrwałą neutropenią spowodowaną leczeniem za pomocą chemioterapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> POZ rekomendowany jest w obu analizowanych wskazaniach. Zgodnie z zaleceniami, profilaktyka kandydozy powinna być stosowana głównie u pacjentów po allo-HSCT, co uzasadniają niskie stopnie rekomendacji w przypadku chorych z neutropenią leczonych za pomocą chemioterapii
Europa	ECIL 2011 <i>European Conference on Infections in Leukaemia</i>	<p>Rekomendacje dotyczące działania przeciwgrzybiczego u pacjentów z białaczką i pacjentów poddanych HSCT:</p> <ul style="list-style-type: none"> Pacjenci z białaczką otrzymujący chemioterapię – rekomendowane jest stosowanie: flukonazolu (5-400 mg/dzień, CI), roztwór doustny itraconazolu (2,5 mg/kg/2xdz., CI), pozakonazolu (200 mg/3xdz., AI), liposomalnego aerosolu amfoterycyny B łączonego z flukonazolem (BI), Pacjenci poddani allo-HSCT we wstępnej fazie neutropenicznej – rekomendowane jest stosowanie flukonazolu (400 mg/4xdz, doustnie lub dożylnie, AI), itraconazol (200 mg, dożylnie, następnie doustny roztwór 200 mg/2xdz., BI), brak danych na temat stosowania pozakonazolu, worykonazolu (200 mg/2xdz. doustnie, warunkowo AI), mykafunginu 50 mg/2xdz., CI), polienów dożylnych CI, liposomalnego aerosolu amfoterycyny B łączonego z flukonazolem (BII), Pacjenci poddani allo-HSCT w fazie GVHD – rekomendowane jest stosowanie flukonazolu (400 mg/4xdz., dożylnie lub dosutnie, CI), itraconazolu (200 mg, dożylnie, następnie doustny roztwór 200 mg/2xdz., BI), pozakonazolu (AI), worykonazolu (200 mg/2xdz. doustnie, warunkowo AI), polienów dożylnych CI. <p>Legenda: A - mocne dowody na skuteczność i korzyść kliniczną - mocno rekomendowane; B - mocne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ograniczona korzyść kliniczna - generalnie rekomendowane; C - niewystarczające dowody na skuteczność lub skuteczność nieprzewyższająca potencjalnych działań niepożądanych (toksyczności, interakcji) lub kosztów — opcjonalnie; I – dowody z ≥ 1 prawidłowo przeprowadzonego badania RCT; II-dowody z co najmniej jednego dobrze zaprojektowanego badania klinicznego bez randomizacji, badania kohortowego lub <i>case-control</i></p>

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
USA	IDSA 2010 <i>Infectious Diseases Society of America</i>	Rekomendacja dotyczyła stosowania terapii przeciwmikrobiologicznej u pacjentów z neutropenią z nowotworem : <ul style="list-style-type: none"> • Profilaktyka infekcji <i>Candida</i> jest rekomendowana u pacjentów ze znaczącym ryzykiem inwazyjnych infekcji <i>Candida</i>, takich jak pacjentów po all-HSCT lub pacjentów poddanych chemioterapii w AML. (A-I: dobre dowody na poparcie rekomendacji za lub przeciw stosowaniu, dowody z ≥ 1 prawidłowo zaprojektowanego badania RCT). Akceptowalnymi interwencjami są: flukonazol, itraconazol, worykonazol, pozakonazol, mikafungin oraz kaspofungin. • Profilaktyka przeciwko inwazyjnym infekcjom <i>Aspergillus</i> z użyciem pozakonazolu powinna być rozważana u wybranych pacjentów powyżej 13 r.ż. poddanych intensywnej chemioterapii przeciwko AML lub MDS, u których występuje znaczne ryzyko inwazyjnej aspergillozy bez zastosowania profilaktyki (B-I: umiarkowane dowody na poparcie rekomendacji za lub przeciw stosowaniu, dowody z ≥ 1 prawidłowo zaprojektowanego badania RCT). • Nie wykazano skuteczności profilaktyki infekcji <i>Aspergillus</i> u pacjentów poddanych allo-HSCT z GVHD (zespół okołowszczepienny – z ang. „pre-engraftment”). Jakkolwiek, leki przeciwko pleśniam są rekomendowane u pacjentów z wcześniejszą inwazyjną aspergillozą (A-III: dobre dowody na poparcie rekomendacji za lub przeciw stosowaniu, dowody z opinii ekspertów, oparte na doświadczeniu klinicznym, badaniach opisowych lub raportów eksperckich), u których jest oczekiwana przedłużająca się neutropenia przez przynajmniej 2 tygodnie (C-III: słabe dowody na poparcie rekomendacji za lub przeciw stosowaniu, dowody z opinii ekspertów, oparte na doświadczeniu klinicznym, badaniach opisowych lub raportów eksperckich) lub przedłużająca się neutropenia bezpośrednio po HSCT. • Profilaktyka przeciwgrzybicza nie jest rekomendowana u pacjentów u których czas trwania neutropenii przewidywany jest na < 7 dni (A-III, dobre dowody na poparcie rekomendacji za lub przeciw stosowaniu, dowody z opinii ekspertów, oparte na doświadczeniu klinicznym, badaniach opisowych lub raportów eksperckich).
USA	ASBMT 2009 <i>American Society for Blood and Marrow</i>	Rekomendacja dotyczyła profilaktyki infekcyjnych pośród pacjentów otrzymujących przeszczep komórek hematopoetycznych, w tym profilaktyki infekcji grzybiczych: <ul style="list-style-type: none"> • flukonazol jest lekiem z wyboru w profilaktyce inwazyjnych kandydoz przed allo-HSCT. Flukonazole nie jest skuteczny przeciwko <i>C. Krusei</i> oraz <i>C. glabrata</i> (A1). • Mikafungin jest alternatywną technologią profilaktyczną (B1). Zastosowanie mikafunginu ogranicza konieczność podania dożylnego oraz koszty. • Roztwór doustny itraconazolu wykazywał skuteczność w profilaktyce IZG, jednakże stosowanie tego leku jest ograniczone przez złą tolerancję leku oraz toksyczność (C1). • Pozakonazol oraz worykonazol są opcjami terapeutycznymi jeżeli wymagana jest aktywność przeciwko pleśniam. Pozakonazol nie był badany u pacjentów w fazie przed HSCT. U pacjentów po przeszczepie wymagających profilaktyki przeciwko <i>Candida</i> np. w przypadku GVHD rekomendowany jest pozakonazol oraz worykonazol. (B1) <p>AI – silne dowody zarówno odnoszące się do skuteczności oraz znaczącej korzyści klinicznej będące podstawą rekomendacji, dowody pochodzące z przynajmniej jednego dobrej jakości badania RCT – lek powinien być stosowany zawsze</p> <p>BI – dowody umiarkowanej jakości dotyczące skuteczności lub dowody wysokiej jakości dotyczące skuteczności, ale ograniczona korzyść kliniczna, dowody pochodzące z przynajmniej jednego dobrej jakości badania RCT – lek generalnie powinien być stosowany</p> <p>CI – dowody dotyczące skuteczności są niewystarczające do podparcia rekomendacji/dowody dotyczące skuteczności mogą nie przewyższać zdarzeń niepożądanych</p>
Niemcy	GSHO 2009 <i>German Society for Haematology and Oncology</i>	Rekomendacja dotyczyła pierwotnej profilaktyki inwazyjnych zakażeń grzybiczych u pacjentów z nowotworami hematologicznymi. <ul style="list-style-type: none"> • pozakonazol (w dawce 600 mg/dzień) jest rekomendowany w profilaktyce IZG oraz towarzyszącej umieralności u pacjentów z AML/MDS lub u pacjentów poddanych allo-HSCT z GVHD (A1), • flukonazol (w dawce 400 mg/dzień) jest rekomendowany jedynie u pacjentów poddanych allo-HSCT do rozwinięcia się GVHD (A1), • flukonazol (w dawce 400 mg/dzień) nie jest rekomendowany jako profilaktyka u pacjentów z ostrymi białaczkami (C1), • nie wykazano skuteczności flukonazolu zastosowanego w dawkach poniżej 400 mg/dzień (E1), • nie odnaleziono wystarczających dowodów na poparcie rekomendowania itraconazolu zarówno w kapsułkach doustnie, jak i w roztworze doustnym (C1), • profilaktyka z zastosowaniem pozakonazolu (w dawce 600 mg/dzień) jest rekomendowana do stosowania u pacjentów z AML/MDS, u których wystąpiła

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		<p>neutropenia wywołana chemioterapią (AI),</p> <ul style="list-style-type: none"> • pozakonazol jest rekomendowany u pacjentów po allo-HSCT z GVHD (AI), • profilaktyka z zastosowaniem worykonazolu nie jest rekomendowana (CII), • dowody na poparcie stosowania profilaktyki z użyciem ketokonazolu, mikonazolu lub klotrimazolu są ograniczone (EII), • amfoterycyna B (deoksycholan) w formie inhalacji nie jest skuteczna w zapobieganiu inwazyjnych kandydzoz (EI), • aerozolowa liposomalna amfoterycyna B wydaje się być skuteczna, jednakże nie zapobiega zakażeniom grzybiczym innym niż w obrębie układu oddechowego (BII), • nie rekomenduje się stosowania dożylną amfoterycyny B (deoksycholan) ze względu na profil toksyczności (EI), • nystatyna nie jest rekomendowana (EII), • zidentyfikowano ograniczone dowody na poparcie profilaktycznego stosowania mikafunginy podczas trwania neutropenii po HSCT (CI) oraz kaspofunginy podczas neutropenii (CI). <p>Legenda: A – dobre dowody na poparcie rekomendacji stosowania, B – umiarkowane dowody na poparcie rekomendacji stosowania, C – ograniczone dowody na poparcie rekomendacji, D – umiarkowane dowody na poparcie rekomendacji przeciwko stosowaniu, E – dobre dowody na poparcie rekomendacji przeciwko stosowaniu. I – dowody z ≥ 1 prawidłowo zaprojektowanego badania RCT; II – dowody z ≥ 1 prawidłowo zaprojektowanego badania klinicznego bez randomizacji, kohortowego, kliniczno-kontrolnego (najlepiej > 1 ośrodek), serii przypadków lub dramatycznych wyników doświadczeń niekontrolowanych;</p>
Australia i Nowa Zelandia	Grupa Ekspertów z Nowej Zelandii 2008 Slavin 2008a <i>(Introduction to the updated Australian and New Zealand consensus guideline for the use of antifungal agents in the haematology/oncology setting)</i>	<p>Rekomendacje oparte na konsensusie ekspertów dotyczące użycia leków przeciwgrzybiczych w hematologii/onkologii.</p> <ul style="list-style-type: none"> • we wskazaniu intensywnej chemioterapii pacjentów z AML/pacjenci z neutropenią (indukcja, reindukcja, konsolidacja z zastosowaniem wysokich dawek) rekomendowane jest stosowanie roztworu pozakonazolu w dawce 200 mg/3xdz., początek terapii 24h po otrzymaniu ostatniej dawki antracyklin, leczenie należy kontynuować do momentu ustąpienia neutropenii i całkowitej remisji, • w populacji pacjentów allo-HSCT z podwyższonym ryzykiem, np. krew pępowinowa, niespokrewniony dawca, przeszczep komórek pochodzących ze szpiku, rekomendowany jest roztwór pozakonazolu w dawce 200 mg, opcjonalnie rekomendowany jest worykonazol 200 mg/2xdz. lub itraconazol 200 mg/2xdz. lub amfoterycyna w formule lipidowej w dawce 50 mg/dz./3x w tyg. Terapię należy rozpocząć po kondycjonowaniu i kontynuować do czasu ustąpienia neutropenii. Jeżeli nie wystąpi GVHD należy stosować flukonazol przez 75 dni; • w populacji pacjentów z allo-HSCT z GVHD stopnia 2-4 rekomendowany jest roztwór pozakonazolu w dawce 200 mg/3xdz. do 112 dnia od wystąpienia GVHD.
Australia i Nowa Zelandia	Grupa Ekspertów z Nowej Zelandii 2008 Slavin 2008b (Antifungal prophylaxis in adult stem cell transplantation and haematological malignancy)	<p>Rekomendacje dotyczące profilaktyki przeciwgrzybiczej u dorosłych poddanych HSCT oraz z nowotworami hematologicznymi.</p> <ul style="list-style-type: none"> • we wskazaniu intensywnej chemioterapii pacjentów z AML (indukcja, reindukcja, konsolidacja z zastosowaniem wysokich dawek) rekomendowane jest stosowanie roztworu pozakonazolu w dawce 200 mg/3xdz., początek terapii 24h po otrzymaniu ostatniej dawki antracyklin, leczenie należy kontynuować do momentu ustąpienia neutropenii i całkowitej remisji (B), alternatywną terapią jest itraconazol doustnie w dawce 200 mg/2xdz (B), • we wskazaniu mniej intensywnej chemioterapii pacjentów z AML lub standardowa konsolidacja rekomendowane jest stosowanie flukonazolu 200mg/dzień. Początek leczenia od przyjęcia i kontynuacja do momentu ustąpienia neutropenii (D) lub brak leczenia w przypadku małego prawdopodobieństwa wystąpienia zapalenia błony śluzowej, • w populacji pacjentów po auto-HSCT rekomendowany jest flukonazol w dawce 200-400 mg/dzień. Początek leczenia od przyjęcia i kontynuacja do momentu ustąpienia neutropenii (C) lub brak leczenia w przypadku małego prawdopodobieństwa wystąpienia zapalenia błony śluzowej,

Zapobieganie zakażeniom grzybiczym u pacjentów po allo-HSCT z chorobą przeszczep przeciw gospodarzowi

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		<ul style="list-style-type: none"> w populacji pacjentów po standardowym allo-HSCT rekomendowane jest stosowanie flukonazolu w dawce 400 mg doustnie od przyjęcia przez 75 dni (B) w populacji pacjentów allo-HSCT z podwyższonym ryzykiem, np. krew pępowinowa, niespokrewniony dawca, przeszczep komórek pochodzących ze szpiku, rekomendowany jest roztwór pozakonazolu w dawce 200 mg. Terapię należy rozpocząć po kondycjonowaniu i kontynuować do czasu ustąpienia neutropenii. Jeżeli nie wystąpi GVHD należy stosować flukonazol przez 75 dni (D). Alternatywnymi lekami są itraconazol w dawce 200 mg/2xdz doustnie (B) i flukonazol w dawce 400 mg/dzień (B); w populacji pacjentów z allo-HSCT z GVHD stopnia 2-4 rekomendowany jest roztwór pozakonazolu w dawce 200 mg/3xdz. do 112 dnia od wystąpienia GVHD (B). Alternatywną interwencją jest itraconazol w dawce 200 mg/2xdz. (B) <p>Legenda: B – dowody naukowego mogą być podstawą rekomendacji do stosowania w większości sytuacji, C – dowody naukowego w pewnym zakresie stanowią podstawę rekomendacji do stosowania, jednakże należy stosować terapię mając to na uwadze, D – dowody naukowe na poparcie rekomendacji są słabe dlatego rekomendacja musi być wdrażana w praktykę z ostrożnością</p>

Tabela 6. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
	<ul style="list-style-type: none"> flukonazol 100 mg/dzień doustnie – aktywne wobec <i>Candida spp.</i>, narastająca oporność, <i>Aspergillus spp</i> i inne grzybnice brak profilaktyki 	<ul style="list-style-type: none"> flukonazol 100 mg/dzień doustnie – aktywne wobec <i>Candida spp.</i>, narastająca oporność, brak aktywnego zapobiegania w stosunku do aspergilozy i in. grzybic. 	<ul style="list-style-type: none"> flukonazol 100 mg/dzień doustnie – aktywne wobec <i>Candida spp.</i>, narastająca oporność, brak profilaktyki wobec <i>Aspergillus spp</i> i in. gatunków grzybów 	<ul style="list-style-type: none"> brak dostępnego leku o szerokim spektrum do stosowania w profilaktyce inwazyjnych grzybic, zwłaszcza brak profilaktyki wobec <i>Aspergillus spp</i>, dostępny jedynie flukonazol 100 mg/dzień doustnie – aktywne wobec <i>Candida spp.</i>, narastająca oporność 	<ul style="list-style-type: none"> zalecenia <i>National Comprehensive Cancer Network</i> (NCCN, USA); pozakonazol – kategoria zaleceń 1 (jendolite stanowisko oparte na wysokiej jakości dowodach klinicznych); zalecenia <i>Infectious Disease Society of America (IDSA)</i>: pozakonazol – kategoria zaleceń B-I (dowody średniej jakości z >1 prawidłowo randomizowanego kontrolowanego badania)

Źródło: [redacted]

Zapobieganie zakażeniom grzybiczym u pacjentów po allo-HSCT z chorobą przeszczep przeciw gospodarzowi

W tabeli 7. zaprezentowano interwencje refundowane we wnioskowanym wskazaniu. Zdecydowano się na prezentację najczęściej stosowanych substancji czynnych, zgodnie z danymi przedstawionymi przez wnioskodawcę, na podstawie ankiety przeprowadzonej wśród 11 polskich ekspertów klinicznych w 2013 r. Wg przywołanych ekspertów we wnioskowanym wskazaniu najczęściej stosowane substancje to flukonazol (31%), pozakonazol (25%), worykonazol (17%) i itraconazol (16%), łącznie pokrywające 89% rynku. Należy zaznaczyć, że worykonazol aktualnie może być finansowany jedynie w ramach JGP.

Tabela 7. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu

Lp.	Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	Limit finansowania [PLN]	Wskazania objęte refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata pacjenta [PLN]
Kategoria dostępności refundacyjnej:												
A1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym												
1	Fluconazolum	Flucostat, kaps., 50 mg	7 kaps.	5909990490516	110.1, Leki przeciwgrzybicze do stosowania doustnego - pochodne triazolu - stałe postacie farmaceutyczne	10,37	14,28	11,71	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Leczenie profilaktyczne u pacjentów z zaburzeniami odporności lub chorobami rozrostowymi układu krwiotwórczego	50%	8,43
2		Flucostat, kaps., 50 mg	14 kaps. (2 blist.po 7 szt.)	5909990490523		20,68	27,07	23,42				15,36
3		Flucostat, kaps., 150 mg	1 kaps.	5909990490615		4,21	6,07	5,02				3,56
4		Flucostat, kaps. twarde, 100 mg	7 kaps. (blist.)	5909990662371		21,6	28,04	23,42				16,33
5		Flucostat, kaps. twarde, 100 mg	28 kaps. (4 blist.po 7 szt.)	5909990662388		90,18	106,9	93,68				60,06
6		Fluconazyn, syrop, 5 mg/ml	150 ml (but.)	5909991097219	110 2, Leki przeciwgrzybicze do stosowania doustnego - pochodne triazolu - płynne postacie farmaceutyczne	24,79	32,43	32,43				16,22
7		Fluconazole Polfarmex, tabl. , 150 mg	1 tabl. (blist.)	5909990017874	110.1, Leki przeciwgrzybicze do stosowania doustnego - pochodne triazolu - stałe postacie farmaceutyczne	3,87	5,71	5,02				3,2
8		Fluconazole Polfarmex, tabl. , 150 mg	3 tabl. (blist.)	5909990017881		11,6	16,16	15,06				8,63
9		Fluconazole Polfarmex, tabl. , 100 mg	28 tabl.	5909990780181		72,18	88	88				44
10		Fluconazole Polfarmex, syrop, 5 mg/ml	150 ml (but.)	5909990859511		110 2, Leki przeciwgrzybicze do stosowania doustnego - pochodne triazolu - płynne postacie	24,79	32,43				32,43

Zapobieganie zakażeniom grzybiczym u pacjentów po allo-HSCT z chorobą przeszczep przeciw gospodarzowi

Lp.	Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	Limit finansowania [PLN]	Wskazania objęte refundacją	Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata pacjenta [PLN]	
					farmaceutyczne								
11		Fluconazole Polfarmex, tabl., 50 mg	14 tabl. (2 blist.po 7 szt.)	5909990859610	110.1. Leki przeciwgrzybicze do stosowania doustnego - pochodne triazolu - stałe postacie farmaceutyczne	19,09	25,4	23,42				13,69	
12		Fluconazole Polfarmex, tabl., 50 mg	7 tabl. (blist.)	5909990859672		9,02	12,86	11,71				7,01	
13		Fluconazole Polfarmex, tabl., 100 mg	7 tabl. (blist.)	5909990859719		19,09	25,4	23,42				13,69	
14		Fluconazole Polfarmex, tabl., 200 mg	7 szt. (1 blist.po 7)	5909991022549		36,5	46,61	46,61				23,31	
15		Fluconazole Polfarmex, tabl., 200 mg	14 szt. (2 blist.po 7)	5909991022556		72,36	88,19	88,19				44,1	
16		Flukonazol Actavis, kaps. twarde, 50 mg	7 kaps.	5909990869688		8,1	11,9	11,71				6,05	
17		Flukonazol Actavis, kaps. twarde, 50 mg	14 kaps.	5909990869695		17,82	24,07	23,42				12,36	
18		Flukonazol Actavis, kaps. twarde, 100 mg	7 kaps.	5909990869732		17,28	23,5	23,42				11,79	
19		Flukonazol Actavis, kaps. twarde, 100 mg	28 kaps.	5909990869756		64,86	80,31	80,31				40,16	
20		Flukonazol Actavis, kaps. twarde, 200 mg	7 kaps.	5909990869770		34,05	44,03	44,03				22,02	
21		Flumycon, kaps., 50 mg	14 szt. (2 blist.po 7 szt.)	5909990356010		18,36	24,64	23,42				Leczenie profilaktyczne u pacjentów z zaburzeniami odporności lub chorobami rozrostowymi układu krwiotwórczego	12,93
22		Flumycon, kaps., 100 mg	7 kaps.	5909990356119		24,84	31,44	23,42					19,73

Zapobieganie zakażeniom grzybiczym u pacjentów po allo-HSCT z chorobą przeszczep przeciw gospodarzowi

Lp.	Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	Limit finansowania [PLN]	Wskazania objęte refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata pacjenta [PLN]	
23	Itraconazolum	Flumycon, kaps., 100 mg	28 kaps. (4 blist. po 7 szt.)	5909990356126	110 2, Leki przeciwgrzybicze do stosowania doustnego - pochodne triazolu - płynne postaci farmaceutyczne	73,44	89,32	89,32		Leczenie profilaktyczne u pacjentów z zaburzeniami odporności lub chorobami rozrostowymi układu krwiotwórczego		44,66	
24		Flumycon, kaps., 50 mg	7 kaps. (blist.)	5909990652273		9,18	13,03	11,71				7,18	
25		Flumycon, syrop, 5 mg/ml	150 ml	5909990841707		24,84	32,48	32,43				16,27	
26		Flumycon, kaps., 150 mg	7 kaps.	5909991029951	110.1, Leki przeciwgrzybicze do stosowania doustnego - pochodne triazolu - stałe postaci farmaceutyczne	28,08	36,32	35,13				brak	18,76
27		Flumycon, kaps., 150 mg	1 szt.	5909991034115		4,21	6,07	5,02				3,56	
28		Flumycon, kaps., 200 mg	7 kaps.	5909991034214		38,18	48,37	46,84				24,95	
29		Mycosyst, kaps., 100 mg	7 kaps. (blist.)	5909990642533		20,63	27,02	23,42				15,31	
30		Mycosyst, kaps., 50 mg	7 kaps. (blist.)	5909990980512		9,02	12,86	11,71				7,01	
31		Mycosyst, kaps., 100 mg	28 kaps. (blist.)	5909990980611		82,4	98,73	93,68				51,89	
32	Mycosyst, kaps., 200 mg	7 kaps. (blist.)	5909991118914	36,72		46,84	46,84	23,42					
33	Itraconazolum	Itragen, kaps. twarde, 100 mg	28 kaps.	5909990617463		78,84	94,99	93,68	Leczenie zapobiegawcze (pierwotne lub wtórne) u pacjentów po autologicznym lub allogenicznym przeszczepie szpiku; Leczenie profilaktyczne u pacjentów z zaburzeniami odporności lub chorobami rozrostowymi układu krwiotwórczego	48,15			
34		Itrax, kaps. twarde, 100 mg*	4 kaps.	5909990858255	10,8	15,04	13,38	brak	8,35				

Zapobieganie zakażeniom grzybiczym u pacjentów po allo-HSCT z chorobą przeszczep przeciw gospodarzowi

Lp.	Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	Limit finansowania [PLN]	Wskazania objęte refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata pacjenta [PLN]
35		Itrax, kaps. twarde, 100 mg*	28 kaps.	5909990858262		75,6	91,59	91,59		brak		45,8
36		Orungal, kaps., 100 mg	4 kaps.	5909990004317		10,8	15,04	13,38		Leczenie zapobiegawcze (pierwotne lub wtórne) u pacjentów po autologicznym lub allogenicznym przeszczepie szpiku; Leczenie profilaktyczne u pacjentów z zaburzeniami odporności lub chorobami rozrostowymi układu krwiotwórczego		8,35
37		Orungal, kaps., 100 mg	28 kaps.	5909990004331		75,6	91,59	91,59			45,8	
38		Trioxal, kaps., 100 mg	4 kaps.	5909991053819		13,28	17,64	13,38			10,95	
39		Trioxal, kaps., 100 mg	28 kaps. (4 blist.po 7 szt.)	5909991053826		84,24	100,66	93,68			53,82	

* Lek Itrax nie posiada w refundowanych wskazaniach profilaktyki IZG.

3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

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 itraconazol oraz [REDACTED].

Tabela 8. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
[REDACTED] – Flukonazol oraz Itrakonazol; [REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> • FLU/ITR obecnie są jedynymi finansowanymi ze środków publicznych w Polsce lekami we wnioskowanym wskazaniu. • [REDACTED] opcjami terapeutycznymi we wnioskowanym wskazaniu są pozakonazol, [REDACTED], flukonazol oraz itraconazol, przy czym [REDACTED] zdecydowanie mocniej zalecany jest w przypadku chorych po allo-HSCT z GVHD w porównaniu do AML/MDS. • Zgodnie z wynikami badania opinii wśród 11 polskich ekspertów we wnioskowanym wskazaniu stosowane są: [REDACTED] • Na podstawie powyższych informacji jako komparatory uznano jedynie FLU, ITR oraz [REDACTED]. • Flukonazol ma zbliżone zarejestrowane wskazanie (zapobieganie kandydozie u pacjentów po przeszczepieniu szpiku kostnego oraz u pacjentów poddawanych chemioterapii i (lub) radioterapii). • [REDACTED] • Itrakonazol, pomimo braku wskazania rejestracyjnego, uznano za odpowiedni komparator dla POZ ze względu na wytyczne kliniczne, rekomendację AOTM, aktualną praktykę kliniczną w Polsce oraz refundację leku w analizowanym wskazaniu. 	Wybór komparatorów zasadny.

3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

W analizie wnioskodawcy przeprowadzono wyszukiwanie opracowań wtórnych odnoszących się do wnioskowanego wskazania. Do przeglądu badań wtórnych włączono opracowania z cechami przeglądu systematycznego tj. sprecyzowanym pytaniem klinicznym, przeszukiwaniem prowadzonym niezależnie przez co najmniej dwóch analityków w co najmniej dwóch bazach informacji medycznej, w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo POZ w porównaniu ze zdefiniowanymi komparatorami. Kryterium wykluczenia w przypadku opracowań wtórnych była brak jakiegokolwiek innego przedstawienia (lub odniesienia się do) wyników dla POZ niż w postaci składowej wykresu *forest plot* dla różnych leków.

Przeszukano bazy MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library* oraz CRD.

W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano 3 opracowania wtórne: Pechlivanoglou 2013, Ping 2013 i Robenshtok 2007. W uzupełnieniu do wymagań minimalnych wnioskodawca wskazał także opracowanie wtórne Ziakas 2014 dotyczące profilaktyki przeciwrzybiczej po HSCT. Opis opracowań wtórnych zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 9. Opublikowane przeglądy systematyczne, oceniające efektywność kliniczną Noxafil w profilaktyce inwazyjnych zakażeń grzybiczych u chorych dorosłych z chorobami hematologicznymi.

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p>Pechlivanoglou 2013</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Merck Sharp & Dohme Limited, UK</p>	<p>Cel: porównanie skuteczności różnych leków w profilaktyce inwazyjnych zakażeń grzybiczych u chorych z neutropenią leczonych z powodu nowotworów hematologicznych (chemioterapia lub HSCT) przy użyciu metody mixed treatment comparison (MTC)</p> <p>Synteza wyników: jakościowa i ilościowa</p> <p>Wyszukiwanie: przegląd systematyczny w kwietniu 2013 w bazach MEDLINE, EMBASE, the US NIH <i>clinical trials registry</i> i Google Scholar oraz przeszukanie bibliografii</p>	<p>Populacja: dorośli pacjenci z nowotworami hematologicznymi leczeni chemioterapią lub HSCT</p> <p>Interwencje: brak profilaktyki/placebo, FLU, ITR, m kafungin, caspofungin, liposomalna amfoterycyna B, POZ</p> <p>Punkty końcowe: ryzyko IZG i umieralność po profilaktyce przeciwgrzybiczej</p> <p>Metodyka: badania RCT</p> <p>Inne: publikacja w j. angielskim oraz opublikowane w międzynarodowym czasopiśmie</p> <p>Wyłączono badania z populacją pacjentów z chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi.</p>	<p>Włączone badania: 25 badań, w których analizowano: brak profilaktyki/placebo, flukonazol, itraconazol, mika-funginę, kaspofunginę, liposomalną amfoterycynę B i pozakonazol (dla POZ włączono 1 badanie RCT dla porównania z FLU i ITR – <i>Cornely 2007</i>). 54,4% pacjentów z populacji całej analizy było poddanych HSCT lub przeszczepowi szpiku kostnego.</p> <p>Kluczowe wyniki i wnioski autorów przeglądu: profilaktyka przeciwgrzybicza była bardziej skuteczna niż brak profilaktyki/placebo w odniesieniu do zmniejszenia częstości IZG. Ryzyko IZG po POZ lub WOR było mniejsze niż po FLU (odpowiednio: RR=0,34 [95%CI: 0,14; 0,83] oraz RR=0,38 [95%CI: 0,14; 0,83]) lub ITR (odpowiednio: RR=0,20 [95%CI: 0,05; 0,72] oraz RR 0,22 [95%CI: 0,06; 0,72]). Pozakonazol był skuteczniejszy niż brak profilaktyki/placebo w zmniejszaniu umieralności całkowitej (RR=0,56 [95%CI: 0,30; 0,98]). Zgodnie z wynikami analizy, POZ z największym prawdopodobieństwem stanowi najskuteczniejszą opcję w redukowaniu ryzyka IZG i umieralności całkowitej.</p>
<p>Ping 2013</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> brak informacji – autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</p>	<p>Cel: porównanie skuteczności azoli pierwszej (FLU i ITR) i drugiej generacji (POZ i WOR) w profilaktyce przeciwgrzybiczej u chorych z chorobami hematologicznymi (z neutropenią po chemioterapii lub HSCT, lub otrzymujących leki immunosupresyjne)</p> <p>Synteza wyników: jakościowa i ilościowa</p> <p>Wyszukiwanie: przegląd systematyczny w kwietniu 2012 r. w bazach MEDLINE, EMBASE i <i>Cochrane Registry of Controlled Trials</i> oraz przeszukanie abstraktów konferencyjnych i bibliografii odnalezionych publikacji- okres objęty wyszukiwaniem 2002-2012</p>	<p>Populacja: pacjenci hematologiczni z neutropenią spowodowaną chemioterapią lub HSCT lub terapią immunosupresyjną</p> <p>Interwencje: azole II generacji (WOR, POZ) vs azole I generacji (FLU, ITR)</p> <p>Punkty końcowe: potwierdzone lub prawdopodobne IZG oraz inwazyjna aspergiloza, umieralność, wycofania z badania z powodu zdarzeń niepożądanych</p> <p>Metodyka: RCT oraz prospektywne badania kontrolowane</p> <p>Inne: badania w j. angielskim</p>	<p>Włączone badania: 4 badania RCT (2267 pacjentów):</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Ullmann 2007</i> (POZ vs FLU; chorzy z GVHD po allogenicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku (allo-HSCT), • <i>Cornely 2007</i> (POZ vs FLU i ITR; chorzy z AML lub MSD), • <i>Wingard 2010</i> (WOR vs FLU, chorzy po allo-HSCT), • <i>Marks 2011</i> (WOR vs ITR, chorzy po allo-HSCT) <p>Kluczowe wyniki i wnioski autorów przeglądu: Azole drugiej generacji istotnie zmniejszają częstość występowania IZG (OR=0,47, 95%CI 0,32-0,69, p=0,0001) oraz inwazyjnej aspergilozy (OR=0,28, 95% CI 0,17-0,48, p<0,00001).</p> <p>Z istotnie mniejszym ryzykiem potwierdzonych lub prawdopodobnych IZG niż azole pierwszej generacji związane było stosowanie pozakonazolu (OR=0,40, 95%CI 0,19-0,87, p=0,02), ale nie worykonazolu (OR=0,56, 95%CI 0,30-0,04, p=0,06).</p> <p>Istotnie statystycznie mniej przypadków inwazyjnej aspergilozy raportowano zarówno dla POZ (OR=0,20, 95%CI 0,06-0,65, p=0,008) i WOR (OR=0,45, 95%CI 0,21-0,96, p=0,04) w porównaniu z azolami pierwszej generacji.</p> <p>Nie wykazano istotnych różnic w umieralności całkowitej oraz w przerwaniu badania z powodu wystąpienia ZN w porównaniu z azolami pierwszej generacji, zarówno:</p> <ul style="list-style-type: none"> • azoli II generacji ogółem: OR=0,81, 95% CI 0,64-1,01, p=0,06, • POZ: OR=0,77, 95%CI 0,59-1,01, p=0,06, • WOR: OR=0,90, 95% CI 0,60-1,35, p=0,61. <p>Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w ilości pacjentów wycofanych z badania z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych pomiędzy azolami II i I generacji (OR=0,90 95%CI 0,64-1,01, p=0,61)</p>

Zapobieganie zakażeniom grzybiczym u pacjentów po allo-HSCT z chorobą przeszczep przeciw gospodarzowi

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p>Robenshtok 2007</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> w części – Young Investigator Research Grant of the Rabin Medical Center, autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</p>	<p>Cel: ocena wpływu profilaktyki grzybiczej na umieralność całkowitą jako pierwszorzędowy punkt końcowy, IZG i zdarzeń niepożądanych u chorych z chorobą nowotworową po chemioterapii lub przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku</p> <p>Synteza wyników: jakościowa i ilościowa</p> <p>Wyszukiwanie: przegląd systematyczny w 2007 r. w bazach the Cochrane Library i MEDLINE obejmujący okres do 2007 r.</p>	<p>Populacja: pacjenci z nowotworami po chemioterapii lub HSCT</p> <p>Interwencje: porównanie systemowych leków przeciwgrzybiczych z placebo, brakiem interwencji lub niesystemowym lekiem przeciwgrzybiczym</p> <p>Punkty końcowe: umieralność całkowita, IZG, zgony związane z zakażeniami grzybiczymi</p> <p>Metodyka: RCT</p> <p>Inne: brak</p>	<p>Włączone badania: 64 badania, w tym 18 z grupą kontrolną placebo, 6 z brakiem leczenia jako grupą kontrolną, 22 z niesystemowymi lekami przeciwgrzybiczymi jako grupą kontrolną i 19 porównujących systemowe leki przeciwgrzybicze między sobą. 35 badań obejmowało w większości (>70%) pacjentów z nowotworami hematologicznymi. 15 badań włączało pacjentów po przeszczepie szpiku kostnego. Dla POZ odnaleziono 2 badania RCT: <i>Ullmann 2007</i> (POZ vs FLU), <i>Cornely 2007</i> (POZ vs FLU i ITR).</p> <p>Kluczowe wyniki i wnioski autorów przeglądu:</p> <p>POZ w porównaniu z FLU/ITR skutkowało zmniejszeniem umieralności całkowitej na granicy istotności statystycznej (RR=0,77 [95%CI: 0,59-1,01]), a w porównaniu dla FLU związany był z istotnie mniejszą umieralnością całkowitą (RR=0,74 [95%CI: 0,56-0,98]).</p> <p>POZ w porównaniu z FLU/ITR związany był również z istotnym zmniejszeniem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • umieralności związanej z zakażeniami grzybiczymi (RR=0,25 [95%CI: 0,11-0,57]), • częstości potwierdzonych lub prawdopodobnych IZG (RR=0,47 [95%CI: 0,3-0,74]), • potwierdzonej inwazyjnej aspergilozy (RR=0,22 [95%CI: 0,11-0,42]), <p>oraz brakiem różnic w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia (RR=0,88 [95%CI: 0,66-1,17]).</p>
<p>Ziakas 2014</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> brak informacji</p>	<p>Cel: ocena porównawczej skuteczności systemowej profilaktyki przeciwgrzybiczej u pacjentów po HSCT</p> <p>Synteza wyników: jakościowa i ilościowa</p> <p>Wyszukiwanie: przegląd systematyczny do marca 2013 r. w bazach the Cochrane Library i MEDLINE</p>	<p>Populacja: pacjenci po allo/auto-HSCT</p> <p>Interwencje: porównanie systemowych leków przeciwgrzybiczych lub porównanie systemowego leku z placebo,</p> <p>Punkty końcowe: udowodnione lub prawdopodobne IZG, inwazyjne kandydozy/aspergilozy, IZG pleśniowe, wycofanie z badania z powodu zdarzeń niepożądanych, potrzeba terapii przeciwgrzybiczej, umieralność całkowita, IZG, zgony związane z zakażeniami grzybiczymi</p> <p>Metodyka: RCT</p> <p>Inne: brak</p>	<p>Włączone badania: 20 badań (4823 pacjentów), mediany wieku pacjentów w badaniach wynosiły 30-56 lat. Flukonazol był komparatorem w większości (13 z 20, 65%). Placebo było komparatorem w przypadku sześciu badań.</p> <p>Kluczowe wyniki i wnioski autorów przeglądu: zidentyfikowano 207 przypadków IZG wśród 4287 pacjentów, u których zastosowano systemową profilaktykę (z wyłączeniem pacjentów z ramienia placebo).</p> <p>Ryzyko IZG przy stosowaniu profilaktyki wynosi 5,1% (95% CI, 3,6-6,8%).</p> <p>Najczęstszymi zakażeniami grzybiczymi były: aspergiloza (87 przypadków, 42%) oraz systemowa kandydoza (72 przypadki, 35%).</p> <p>Dla FLU vs placebo uzyskano redukcję ryzyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> • udowodnionych lub prawdopodobnych IZG (OR=0,24; 95% CI, 0,11-0,50, NNT=8); • systemowych kandydoz (OR=0,11; 95% CI, 0,05-0,24; NNT=7); • całkowite zapotrzebowanie na empiryczne leczenie przeciwgrzybicze (OR=0,60; 95% CI, 0,44-0,82; NNT=8). <p>ITR był bardziej skuteczny od FLU w zapobieganiu aspergilozy (OR=0,40; CI, 0,19-0,83; NNT=23) jednakże z narażeniem na częstsze wycofania z badań (OR=3,01; 95% CI, 1,77-5,13 NNH=6).</p> <p>Mikafungin był marginalnie bardziej skuteczny od FLU w prewencji infekcji pleśniami (OR=0,35; 95% CI, 0,10-1,18, NNT=79) oraz inwazyjnych aspergiloz</p>

Zapobieganie zakażeniom grzybiczym u pacjentów po allo-HSCT z chorobą przeszczep przeciw gospodarzowi

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
			<p>(OR=0,29; 95CI, 0,03-1,11; NNT=78) oraz zmniejszenia potrzeby empirycznego leczenia przeciwgrzybiczego (OR=0,40; 95% CI 0,13-1,21; NNT=8).</p> <p>Wyniki pojedynczych badań wykazały minimalne znaczące efekty dla WOR vs FLU odnośnie inwazyjnej aspergilozy (OR=0,50; 95% CI, 0,20-1,20; NNT=35) oraz potrzeby leczenia empirycznego (OR=0,72; 95% CI, 0,50-1,06; NNT=15).</p> <p>Wykazano przewagę WOR vs ITR (OR=0,59; 95% CI 0,40-0,88; NNT=8) oraz POZ vs amfoterycyna B (OR=0,28; 95% CI, 0,06-1,24, NNT=3) odnośnie prewencji przeciwgrzybiczej.</p> <p>Pomimo zastosowania profilaktyki przeciwgrzybiczej IZG rozwinie się u 1 na 20 pacjentów poddanych HSCT. Odnaleziono dane na potwierdzenie porównywanej skuteczności różnych leków przeciwgrzybiczych stosowanych w profilaktyce. Pomimo niedostatecznej ilości badań dla nowych azoli, zarówno worykonazol, jak i pozakonazol wykazały skuteczność w pojedynczych badaniach.</p>

3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

W analizie efektywności klinicznej wnioskodawcy w skład zadeklarowanej metodologii wyszukiwania informacji naukowych wchodziło przeszukanie następujących baz danych:

- MEDLINE (PubMed),
- EMBASE (EMBASE.com; Elsevier),
- *the Cochrane Library*,
- *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD)

Ponadto przeszukano systemy baz danych pod kątem istniejących niezależnych raportów HTA. W procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień pierwotnych oraz wyszukiwarek internetowych.

Na podstawie wstępnego przeglądu literatury dla pozakonazolu w analizie wnioskodawcy określono FLU oraz ITR jako bezpośrednie komparatory dla POZ oraz [redacted]

Data przeprowadzenia ostatniego wyszukiwania – 4 listopada 2013 r.

Selekcja badań była dokonywana niezależnie przez dwóch badaczy w oparciu o wcześniej zdefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia. W przypadku braku zgodności była prowadzona dyskusja pomiędzy badaczami do czasu osiągnięcia konsensusu.

Agencja przeprowadziła wyszukiwanie badań (data wyszukiwania 22-23 stycznia 2014 r.), w których oceniano skuteczność lub bezpieczeństwo leku Noxafil (pozakonazol) we wnioskowanej populacji w bazach Medline (via PubMed), Embase (via Ovid) i The Cochrane Library. Nie odnaleziono innych badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia do przeglądu wnioskodawcy.

3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia w przeglądzie systematycznym obejmującym oba wnioskowane wskazania.

Tabela 10. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> • pacjenci z ostrą białaczką szp kową lub zespołem mielodysplastycznym otrzymujący chemioterapię mogącą powodować długotrwałą neutropenię i u których jest duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych (wskazanie 1.) • lub pacjenci po przeszczepieniu szpiku kostnego, którzy otrzymują duże dawki leków immunosupresyjnych z powodu choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi i u których jest duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych (wskazanie 2.). 	<ul style="list-style-type: none"> • stosowanie pozakonazolu w innym niż analizowane wskazanie, • badania niedotyczące osób dorosłych, • < 10 osób w pojedynczym ramieniu badania, • specyficzne populacje i subpopulacje chorych (m.in. populacja azjatycka¹) 	Wnioskowane wskazanie oraz zarejestrowane wskazanie nie precyzuje stosowania leku wyłącznie u dorosłych. W ChPL stwierdzono, iż "nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu Noxafil u dzieci poniżej 18. roku życia". Dodatkowo w celu analizy wnioskodawca ograniczył populację do pacjentów dorosłych. Niezasadne wydaje się zatem wykluczanie badań „niedotyczących osób dorosłych”
Interwencja	pozakonazol w dowolnej dawce	-	Brak uwag

¹ Rasa azjatycka różni się od rasy białej pod względem metabolizmu różnych leków, co może być związane m.in. z innymi dawkami leków potrebnymi do uzyskania zbliżonej skuteczności lub z odmienną częstością występowania ZN. Z tego względu rasę azjatycką uznano za specyficzną subpopulację chorych, nieodpowiadającą populacji polskiej." Założenie to wnioskodawca podparł publikacjami Yasuda 2008 oraz Belle 2008.

Zapobieganie zakażeniom grzybiczym u pacjentów po allo-HSCT z chorobą przeszczep przeciw gospodarzowi

Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> • flukonazol w dowolnej dawce w pierwszym i drugim wskazaniu; • i/lub itraconazol w dowolnej dawce w pierwszym i drugim wskazaniu; 	-	Brak uwag – uzasadniono wybór komparatorów.
Punkty końcowe	bez ograniczeń na etapie kryteriów włączenia	-	Brak uwag
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> • pierwotne kontrolowane badania kliniczne z randomizacją; 	<ul style="list-style-type: none"> • badania kliniczne przeprowadzone bez randomizacji, • badania kliniczne przeprowadzone bez grupy kontrolnej, • poglądowy i przeglądowy charakter publikacji, • badania dotyczące jedynie farmakokinetyki leków, • badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia, • opisy i serie przypadków oraz opinie ekspertów, • badania kliniczne z grupami naprzemiennymi (ang. <i>cross-over</i>); 	Brak uwag
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> • opracowania wtórne: do przeglądu badań wtórnych włączono opracowania z cechami przeglądu systematycznego, tj. sprecyzowanym pytaniem klinicznym, przeszukiwaniem prowadzonym niezależnie przez co najmniej dwóch analityków w co najmniej dwóch bazach informacji medycznej, w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo pozakonazolu w porównaniu ze zdefiniowanymi komparatorami; 	<ul style="list-style-type: none"> • brak publikacji pełnotekstowej; • w przypadku opracowań wtórnych brak jakiegokolwiek innego przedstawienia (lub odniesienia się do) wyników dla POZ niż w postaci składowej wykresu <i>forest plot</i> dla różnych leków. 	Brak uwag

3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

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).

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

Opis badań znajduje się w poniższej tabeli.

Tabela 11. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p>Ullmann 2007</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Schering-Plough Research Institute</p>	<p>Wieloośrodkowe (90 ośrodków, USA, Kanada, Meksyk, Europa, Australia, Ameryka Środkowa i Południowa, Tajwan, Singapur), międzynarodowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby. Skala Jadad 4/5 pkt. Podtyp IIA.</p> <p>Badanie trwało od marca 1999 do lutego 2003 roku.</p> <p>H1: non-inferiority; H2: superiority</p>	<p>- POZ 200 mg 3xdz - FLU 400 mg 1xdz</p> <ul style="list-style-type: none"> leki podawano przez 112 dni (16 tyg.) lub do momentu zdarzenia: IZG, ZN powodującego przerwanie leczenia, zgon dopuszczone było okresowe przerwanie leczenia ≤5 kolejnych dni. 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> chorzy po przeszczepieniu szpiku oraz z (1) lub (2): (1) ostrą GVHD stopnia 2-4 leczeni wysokimi dawkami leków immunosupresyjnych (≥1 mg/kg prednizonu lub ekwiwalent lub stosowanie globuliny antylimfocytarnej lub takrolimusu, mykofenolanu mofetylu lub innego protokołu z odstawieniem sterydów) lub (2) przewlekłą GVHD leczeni wysokimi dawkami leków immunosupresyjnych (≥0,8 mg/kg metyloprednizonu lub ekwiwalent co drugi dzień lub stosowanie leczenia skojarzonego) spodziewana kontynuacja leczenia immunosupresyjnego przez ≥2 tyg. masa ciała > 34 kg wiek ≥13 r.ż. przerwanie dotychczasowej profilaktyki przeciwgrzybiczej możliwość przyjmowania leków doustnie <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> potwierdzone lub prawdopodobne zakażenia grzybicze w momencie włączenia do badania (oprócz zapalenia płuc wywołanego przez <i>Pneumocystis</i>) zaburzenia czynności wątroby, nerek, wydłużenie odcinka QT stosowanie leków o znanych interakcjach z lekami badanymi (terfenadyna, cyzapryd i ebastyna w ciągu ostatnich 24 godzin lub astemizolu w ciągu ostatnich 10 dni) stosowanie leków zmniejszających stężenie leków badanych (ryfampicyna, cymetydyna, karbamazepina, fenytoina, ryfabutyna, barbiturany i izoniazyd w ciągu ostatniego tygodnia) stosowanie alkaloidów pochodnych Vinca lub antracyklin w momencie rozpoczęcia badania stosowanie badanych leków w ciągu ostatnich 30 dni nadwrażliwość na leki z grupy azoli inne istotne klinicznie schorzenia które mogą wpływać na wyn k badania <p><u>Liczebność grup:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> POZ, N=301 FLU, N=299 	<p><u>Pierwszorzędowe:</u> częstość potwierdzonych lub prawdopodobnych IZG w okresie 112 dni (czas leczenia)</p> <p><u>Drugorzędowe:</u> częstość aspergilloz częstość potwierdzonych lub prawdopodobnych IZG w okresie od randomizacji do 7 dni od podania ostatniej dawki leku czas do IZG przeżycie całkowite czas do zgonu z powodu IZG zdarzenia niepożądane w okresie 24 tyg</p>

Zapobieganie zakażeniom grzybiczym u pacjentów po allo-HSCT z chorobą przeszczep przeciw gospodarzowi

[Redacted]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

--	--	--	--	--

[Redacted text block]

3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Do AKL wnioskodawcy włączono jedno badanie *Ullmann 2007*, które bezpośrednio porównywało pozakonazol z flukonazolem w profilaktyce 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 oraz [Redacted]

Wnioskodawca ocenił jakość badania *Ullmann 2007* na 4 pkt w skali Jadad. Badanie otrzymało punkty za randomizację chorych (brak opisu metody), za opis pacjentów, którzy nie ukończyli badania, za użycie metody podwójnie ślepej próby i jej opis.

[Redacted text block]

3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

W analizie klinicznej wnioskodawcy dotyczącej zastosowania pozakonazolu w populacji pacjentów po przeszczepie szpiku kostnego wnioskodawca przeprowadził porównanie bezpośrednie z FLU [Redacted]

Ograniczenia AKL wskazane przez wnioskodawcę – wybrane odnoszące się do analizowanego w niniejszym opracowaniu wskazaniu – profilaktyka IZG u pacjentów po przeszczepie szpiku kostnego:

[Redacted text block]

- [Redacted text block]

- W analizie analizowano łącznie flukonazol i itrakonazol, tj. leki z grupy azoli zakładając brak 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]

- Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa pozakonazolu w porównaniu z azolami przeprowadzono w oparciu o pojedyncze badania: dla chorych po przeszczepieniu szpiku w oparciu o badanie Ullmann 2007 (pozakonazol vs flukonazol).
- We wszystkich włączonych do analizy badaniach analizę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa przeprowadzono zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ITT)
- Częstość potwierdzonych lub prawdopodobnych IZG stanowiła pierwszorzędowe punkty oceny skuteczności w badaniach dla pozakonazolu
- Czas do wystąpienia IZG w badaniu Ullmann 2007 przedstawiono w badaniu w postaci średniej liczby dni w grupie bez podania odchylenia standardowego, co uniemożliwiło analizę tego punktu końcowego w ramach niniejszej analizy.

-

Źródło: AKL

Wnioskodawca w złożonej wraz z wnioskiem AKL zaznaczył także, iż „w analizie analizowano łącznie FLU i ITR, tj. leki z grupy azoli, zakładając brak istotnych różnic w skuteczności i bezpieczeństwie tych leków” na podstawie badania Oren 2006.

W opinii Agencji w analizie wnioskodawcy nie opisano jednak kryteriów, którymi kierowano się przy wyborze publikacji mającej uzasadnić to założenie, nie przeprowadzono również przeglądu systematycznego ukierunkowanego na wyszukiwanie dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa obu leków. Wybranie jednego tylko badania (spośród wielu) może powodować przyjęcie błędnych założeń. W trakcie weryfikacyjnego wyszukiwania Agencja odnalazła bardziej aktualną publikację, będącą przeglądem systematycznym badań porównujących ITR z FLU (Wang 2010; populacja pacjentów z nowotworami hematologicznymi i po przeszczepach allo-HSCT). W przeglądzie tym włączono 9 RCT (w tym badanie Oren 2006; populacja pacjentów z nowotworami hematologicznymi i po przeszczepach allo-HSCT), na podstawie których przeprowadzono metaanalizę danych. Wykazano istotnie statystycznie częściej występujące zakażenia grzybicze (RR=1,34, 95% CI 1,08-1,67, p=0,009) oraz inwazyjne zakażenia grzybicze (RR=1,33, 95% CI 1,02-1,73, p=0,03) w grupie otrzymującej flukonazol względem grupy otrzymujących itraconazol. Oznacza to większą skuteczność itraconazolu w tych punktach końcowych. Jednocześnie wykazano, iż w grupie flukonazolu była istotnie statystycznie mniejsza utrata pacjentów z powodu działań niepożądanych niż w grupie itraconazolu (RR=0,45, CI 95% 0,27; 0,75, p=0,02).

Podobne wnioski uzyskano we wcześniejszym przeglądzie Vardakas 2005, również odnalezionym przez Agencję.

Zapobieganie zakażeniom grzybiczym u pacjentów po allo-HSCT z chorobą przeszczep przeciw gospodarzowi

W uzupełnieniu wymagań minimalnych wnioskodawca określił badanie Oren 2006 jako „najbardziej aktualne i największe badanie RCT oceniające skuteczność i bezpieczeństwo flukonazolu i itrakonazolu u pacjentów z nowotworami hematologicznymi i po allo-HSCT”. W oparciu o jego wyniki przyjęto brak istotnych różnic w skuteczności i bezpieczeństwie tych leków.

Wnioskodawca odniósł się także do pozostałych zidentyfikowanych badań porównujących skuteczność i bezpieczeństwo FLU i ITR, w tym m.in. włączonych do przeglądów systematycznych Wang 2010 oraz Vardakas 2005. Stwierdzono, iż w tych badaniach stosowano różne schematy dawkowania leków, stąd wykazane w przeglądach różnice w częstości występowania zakażeń grzybiczych i IZG, jak również utraty pacjentów z powodu działań niepożądanych, które nie występują przy porównaniu FLU vs ITR w badaniu Oren 2006.



3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

Skuteczność stosowania pozakonazolu w profilaktyce inwazyjnych zakażeń grzybiczych u chorych po przeszczepie szpiku kostnego w porównaniu do FLU w analizie wnioskodawcy analizowano w oparciu o badanie *Ullmann 2007*.

Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

Tabela 12. Wyniki analizy skuteczności POZ vs FLU na podstawie badania *Ullmann 2007*- potwierdzone lub prawdopodobne IZG w fazie właściwej badania.

Faza właściwa badania							
Punkt końcowy	POZ (N=301)	FLU (N=299)	RR (95% CI)	p	RD (95% CI)	p	NNT (95% CI)
Potwierdzone lub prawdopodobne IZG w okresie 112 dni od randomizacji n (%)	16 (5)*	27 (9)*	0,59 [0,32, 1,07]	0,08	0,04 [-0,08, 0,004]	0,08	na

Zapobieganie zakażeniom grzybiczym u pacjentów po allo-HSCT z chorobą przeszczep przeciw gospodarzowi

Potwierdzone lub prawdopodobne IZG w fazie właściwej badania, n (%) – Pleśnie - Inwazyjna Aspergiloza							
Łącznie	7 (2)*	21 (7)*	0,33 [0,14, 0,77]	0,01	-0,05 [-0,08, -0,01]	0,006	22 [13; 75]
A., niespecyficzny	0 (0)*	5 (2)*	-	-	-	-	-
A. antygen galaktomannanowy	5 (2)*	6 (2)*	-	-	-	-	-
<i>A. fumigatus</i>	2 (1)*	5 (2)*	-	-	-	-	-
<i>A. flavus</i>	0 (0)*	3 (1)*	-	-	-	-	-
<i>A. niger</i>	0 (0)*	1 (0)*	-	-	-	-	-
<i>A. terreus</i>	0 (0)*	1 (0)*	-	-	-	-	-
Inne, niespecyficzne	2 (1)*	1 (0)*	1,99 [0,18, 21,79]	ns	0,003 [-0,01, 0,01]	ns	na
Potwierdzone lub prawdopodobne IZG w fazie właściwej badania, n (%) – Drożdżaki							
Łącznie	4 (1)*	4 (1)*	0,99 [0,25, 3,94]	ns	-0,0001 [-0,02, 0,02]	ns	na
<i>Candida krusei</i>	1 (0)*	1 (0)*	-	-	-	-	-
<i>Candida albicans</i>	0 (0)*	1 (0)*	-	-	-	-	-
<i>Candida glabrata</i>	2 (1)*	1 (0)*	-	-	-	-	-
<i>Candida parapsilosis</i>	0 (0)*	1 (0)*	-	-	-	-	-
<i>Candida, niespecyficzne</i>	1 (0)*	0 (0)*	-	-	-	-	-
Inne (<i>Pseudallescheria boydii</i> , <i>Rhizomucor miehei</i> , <i>Trichosporon</i> <i>beigelii</i> , <i>Scedosporium</i> <i>prolificans</i>), n (%)	5 (2)*	2 (1)*	2,48 [0,49, 12,70]	ns	0,01 [-0,01, 0,03]	ns	na
Inne zakażenia grzybicze, niespecyficzne	2 (1)*	1 (0)*	-	-	-	-	-
Okres leczenia (tj. do 7 dni od podania ostatniej dawki leku)							
Punkt końcowy	POZ (N=291)	FLU (N=288)	RR (95% CI)	p	RD (95% CI)	p	NNT (95% CI)
Potwierdzone lub prawdopodobne IZG w okresie leczenia, n (%)	7 (2)**	22 (8)**	0,31 [0,14, 0,73]	0,007	-0,05 [-0,09, -0,02]	0,004	20 [12; 59]
Potwierdzone lub prawdopodobne IZG w okresie leczenia, n (%) – Pleśnie - Inwazyjna Aspergiloza							
Łącznie	3 (1)**	17 (6)**	0,17 [0,05, 0,59]	0,005	-0,05 [-0,08, -0,02]	0,001	21 [13; 53]
A., niespecyficzny	0 (0)**	4 (1)**	-	-	-	-	-
A. antygen galaktomannanowy	3 (1)**	4 (1)**	-	-	-	-	-
<i>A. fumigatus</i>	0 (0)**	6 (2)**	-	-	-	-	-
<i>B. flavus</i>	0 (0)**	2 (1)**	-	-	-	-	-
<i>B. niger</i>	0 (0)**	0 (0)**	-	-	-	-	-
<i>B. terreus</i>	0 (0)**	1 (0)**	-	-	-	-	-
Potwierdzone lub prawdopodobne IZG w okresie leczenia, n (%) – Drożdżaki							
Łącznie	1 (0)**	3 (1)**	0,33 [0,03, 3,15]	ns	-0,01 [-0,02, 0,01]	ns	na
<i>Candida krusei</i>	0 (0)**	1 (0)**	-	-	-	-	-
<i>Candida albicans</i>	0 (0)**	1 (0)**	-	-	-	-	-
<i>Candida glabrata</i>	1 (0)**	1 (0)**	-	-	-	-	-
<i>Candida parapsilosis</i>	0 (0)**	0 (0)**	-	-	-	-	-
<i>Candida, niespecyficzne</i>	0 (0)**	0 (0)**	-	-	-	-	-
Inne (<i>Pseudallescheria boydii</i> , <i>Rhizomucor miehei</i> , <i>Trichosporon</i> <i>beigelii</i> , <i>Scedosporium</i> <i>prolificans</i>), n (%)	3 (1)**	2 (1)**	1,48 [0,25, 8,82]	ns	0,003 [-0,01, 0,02]	ns	na
Inne zakażenia grzybicze, niespecyficzne	1 (0)**	1 (0)**	0,99 [0,06, 15,75]	ns	-0,00004 [-0,01, 0,01]	ns	na

*populacja POZ N=301, FLU N=299

** populacja POZ N=291, FLU N=288

A. – *Aspergillus*

Zapobieganie zakażeniom grzybiczym u pacjentów po allo-HSCT z chorobą przeszczep przeciw gospodarzowi

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, NNT_{112 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, NNT_{119 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, NNT_{119 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).

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki porównania POZ vs FLU dla pozostałych punktów końcowych.
Tabela 13. Wyniki analizy skuteczności POZ vs FLU na podstawie badania *Ullmann 2007*- pozostałe punkty końcowe.

Punkt końcowy	POZ	FLU	RR (95% CI)	p	RD (95% CI)	p	NNT (95% CI)
Stosowanie leków dożylnie	31 (11)*	29 (10)*	1,06 [0,66, 1,71]	ns	0,01 [-0,04, 0,06]	ns	na
Przerwanie leczenia z powodu ZN	57 (19)**	55 (18)**	1,03 [0,74, 1,44]	ns	0,01 [-0,06, 0,07]	ns	na
Zgony podczas obserwacji	76 (25%)**	84 (28%)**	0,90 [0,69, 1,17]	ns	-0,03 [-0,10, 0,04]	ns	na
Zgony w okresie 112 dni	58 (19%)**	59 (20%)**	0,98 [0,71, 1,35]	ns	-0,005 [-0,07, 0,06]	ns	na
Zgony w okresie leczenia***	22 (7%)**	24 (8%)**	0,91 [0,52, 1,59]	ns	-0,005 [-0,07, 0,06]	ns	na
Przerwanie leczenia w okresie 112 dni	94 (31%)**	105 (35%)**	0,89 [0,71, 1,12]	ns	-0,04 [-0,11, 0,04]	ns	na
Powody zgonów podczas obserwacji							
Zdarzenia niepożądane	39 (13)**	37 (12)**	1,05 [0,69, 1,59]	ns	0,01 [-0,05, 0,06]	ns	na
IZG (powikłane zakażenia)	4 (1)**	12 (4)**	0,33 [0,11, 1,02]	0,053	-0,03 [-0,05, -0,001]	0,04	38 [20; 902]
Progresja choroby podstawowej lub GVHD	31 (10)	33 (11)	0,93 [0,59, 1,48]	ns	-0,01 [-0,06, 0,04]	ns	na
Inne	2 (1)	2 (1)	0,99 [0,14, 7,01]	ns	-0,00004 [-0,01, 0,01]	ns	na

*populacja POZ N=291; FLU N=288

**populacja POZ N=301, FLU N=299

*** tj. od randomizacji do 7 dni od ostatniej dawki leku

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, NNT_{168 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.

Zapobieganie zakażeniom grzybiczym u pacjentów po allo-HSCT z chorobą przeszczep przeciw gospodarzowi

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 pierwszorzędnym 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.

3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania pozakonazolu w profilaktyce inwazyjnych zakażeń grzybiczych u chorych po przeszczepieniu szpiku kostnego w porównaniu do flukonazolu oceniono w oparciu o porównanie bezpośrednie (badanie Ullmann 2007, POZ vs FLU)

W badaniu Ullmann 2007 zdarzenia niepożądane raportowano w okresie 24 tyg. (168 dni).

Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

² tj. do 7 dni od podania ostatniej dawki leku w badaniu Ullmann 2007 - leki podawano przez 112 dni (16 tyg.) lub do momentu zdarzenia: IZG, ZN powodującego przerwanie leczenia, zgon, tj. okres leczenia wyniósł maksymalnie 17 tyg. (119 dni);

Zapobieganie zakażeniom grzybiczym u pacjentów po allo-HSCT z chorobą przeszczep przeciw gospodarzowi

Tabela 14. Wyniki analizy bezpieczeństwa POZ vs FLU na podstawie badania Ullmann 2007

Punkt końcowy	POZ (N=301)	FLU (N=299)	RR (95% CI)	P	RD (95% CI)	p	NNH / NNT (95% CI)
Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem >3% w grupie							
ciężkie ZN łącznie	40 (52)	29 (10)	1,37 [0,87, 2,15]	ns	0,04 [-0,02, 0,09]	ns	na
Podwyższony poziom enzymów wątrobowych	6 (2)	1 (0)	5,96 [0,72, 49,21]	ns	0,02 [-0,001, 0,03]	0,06	na
Podwyższony poziom GGT	5 (2)	2 (1)	2,48 [0,49, 12,70]	ns	0,01 [-0,01, 0,03]	ns	na
Uszkodzenie komórek wątroby	4 (1)	0 (0)	8,94 [0,48, 165,33]	ns	0,01 [-0,001, 0,03]	0,07	na
Bilirubinemia	3 (1)	3 (1)	0,99 [0,20, 4,88]	ns	-0,0001 [-0,02, 0,02]	ns	na
Zaburzona czynność wątroby	0 (0)	3 (1)	0,14 [0,01, 2,74]	ns	-0,01 [-0,02, 0,003]	ns	na
Wymioty	4 (1)	1 (0)	3,97 [0,45, 35,34]	ns	0,01 [-0,005, 0,02]	ns	na
Nudności	4 (1)	0 (0)	8,94 [0,48, 165,33]	ns	0,01 [-0,001, 0,03]	0,07	na
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem >3% w grupie							
ZN łącznie	107 (36)	115 (38)	0,92 [0,75, 1,14]	ns	-0,03 [-0,11, 0,05]	ns	na
Ból głowy	3 (1)	8 (3)	0,37 [0,10, 1,39]	ns	-0,02 [-0,04, 0,005]	ns	na
Biegunka	8 (3)	12 (4)	0,66 [0,27, 1,60]	ns	-0,01 [-0,04, 0,02]	ns	na
Nudności	22 (7)	28 (9)	0,78 [0,46, 1,33]	ns	-0,02 [-0,06, 0,02]	ns	na
Wymioty	13 (4)	15 (5)	0,86 [0,42, 1,78]	ns	-0,01 [-0,04, 0,03]	ns	na
Bilirubinemia	8 (3)	5 (2)	1,59 [0,53, 4,80]	ns	0,01 [-0,01, 0,03]	ns	na
Podwyższony poziom GGT	9 (3)	7 (2)	1,28 [0,48, 3,38]	ns	0,01 [-0,02, 0,03]	ns	na
Podwyższony poziom enzymów wątrobowych	8 (3)	7 (2)	1,14 [0,42, 3,09]	ns	0,003 [-0,02, 0,03]	ns	na
Podwyższony poziom ASPAT	8 (3)	3 (1)	2,65 [0,71, 9,89]	ns	0,02 [-0,005, 0,04]	ns	na
Podwyższony poziom ALAT	9 (3)	4 (1)	2,24 [0,70, 7,18]	ns	0,02 [-0,01, 0,04]	ns	na
Zaburzenia widzenia (widzenie niewyraźne)*	3 (1)	5 (2)	0,60 [0,14, 2,47]	ns	-0,01 [-0,03, 0,01]	ns	na

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.

Zapobieganie zakażeniom grzybiczym u pacjentów po allo-HSCT z chorobą przeszczep przeciw gospodarzowi

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

ChPL Noxafil

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

Wnioskodawca zaznaczył, iż nie zidentyfikowano raportów i analiza FDA, EMA oraz raportów i komunikatów dotyczących działań niepożądanych nadesłanych do URPL w ramach spontanicznego monitorowania bezpieczeństwa dla pozakonazolu.

FDA, URPL, EMA

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

3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej

Do przeglądu systematycznego wnioskodawca dla populacji chorych po przeszczepie szpiku kostnego włączył jedno pierwotne badanie z randomizacją *Ullmann 2007*, porównujące pozakonazol (POZ) z flukonazolem (FLU).

[REDACTED]

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

Jako główne ograniczenia analizy wnioskodawca uznał:

- [REDACTED]
- Analizowanie łącznie flukonazolu i itraconazolu, tj. leków z grupy azoli [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]

[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, NNT_{112 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, NNT_{119 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, NNT_{119 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, NNT_{168 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.

Zapobieganie zakażeniom grzybiczym u pacjentów po allo-HSCT z chorobą przeszczep przeciw gospodarzowi



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

⁴ tj. do 7 dni od podania ostatniej dawki leku w badaniu Ullmann 2007 - leki podawano przez 112 dni (16 tyg.) lub do momentu zdarzenia: IZG, ZN powodującego przerwanie leczenia, zgon, tj. okres leczenia wyniósł maksymalnie 17 tyg. (119 dni);

Zapobieganie zakażeniom grzybiczym u pacjentów po allo-HSCT z chorobą przeszczep przeciw gospodarzowi

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]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

4. Ocena analizy ekonomicznej

4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

Tabela 15. Wyniki przeglądu analiz ekonomicznych – model użyty w analizie ekonomicznej wnioskodawcy (model GVHD, POZ vs FLU)

Publikacja	Państwo, waluta	Perspektywa	Użyteczność	Δ IZG	Δ LYG	Δ QALY	Δ koszty	ICER, koszty/IZG	ICER, koszty/LYG	ICUR, koszty/QALY	Pozakonazol kosztowo-efektywny	Źródło finansowania
O'Sullivan 2012	USA, USD	PP	-	0,04	0,21	-	3 150	85 300	15 300	-	tak	Merck & Co. (MSD) zgłoszono konflikt interesów
Jansen 2010	Holandia, EUR	PP	Lee 1997	0,04	0,19	0,17	4 566	-	24 032	26 225	tak	Merck & Co. (MSD)
de la Cámara 2010	Hiszpania, EUR	PP	-	0,04	0,23	-	4 626	125 371	20 246	-	tak	Merck & Co. (MSD)
Greiner 2010	Szwajcaria, CHF	PP	-	0,04	0,15	-	7 040	177 780	48 324	-	tak	Essex Chemie AG (część MSD) zgłoszono konflikt interesów

Źródło: analiza ekonomiczna wnioskodawcy, s. 32; źródło finansowania – publikacje

Tabela 16. Wyniki przeglądu analiz ekonomicznych – inne modele

Publikacja	Państwo, waluta	Perspektywa	Horyzont czasowy	Model	Populacja	Porównanie	Δ koszty	Δ wynik zdrowotny	ICER	Wnioski	Źródło finansowania:
Sanchez-Ortega 2013	Hiszpania, EUR	szpital	badanie	-	po allo-HSCT	POZ vs ITR	1 482	0,125 IZG 0,275 LYG	11 856 EUR/IZG 5 218 EUR/LYG	pozakonazol jest kosztowo-efektywny	Merck & Co. (MSD) zgłoszono konflikt interesów

Źródło: analiza ekonomiczna wnioskodawcy, s. 33; źródło finansowania – publikacje

Wnioskodawca przedstawił cztery analizy ekonomiczne opierające się na modelu GVHD, tj. modelu wykorzystanym przez wnioskodawcę, oraz jedną analizę porównującą pozakonazol z itraconazolem. Wszystkie analizy wskazywały, że pozakonazol jest koszt-efektywny.

4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy wg wnioskodawcy jest ekonomiczne uzasadnienie stosowania pozakonazolu 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.

Porównywane interwencje

Pozakonazol (POZ) porównano z flukonazolem (FLU) [REDACTED]

Technika analityczna

POZ vs FLU – analiza kosztów-konsekwencji (CCA), kosztów-efektywności (CEA), kosztów-użyteczności (CUA).

Uzupełniająco POZ vs itraconazol – analiza kosztów-konsekwencji (CCA), kosztów-efektywności (CEA), kosztów-użyteczności (CUA), przy założeniu identyczności profilaktyki FLU i itraconazolem.

Perspektywa

NFZ i wspólna (NFZ + pacjenta).

Horyzont czasowy

POZ vs FLU – dożywotni, przy czym wnioskodawca założył, że wszystkie koszty różniące wystąpią w ciągu 112 dni (16 tygodni) od rozpoczęcia profilaktyki IZG.

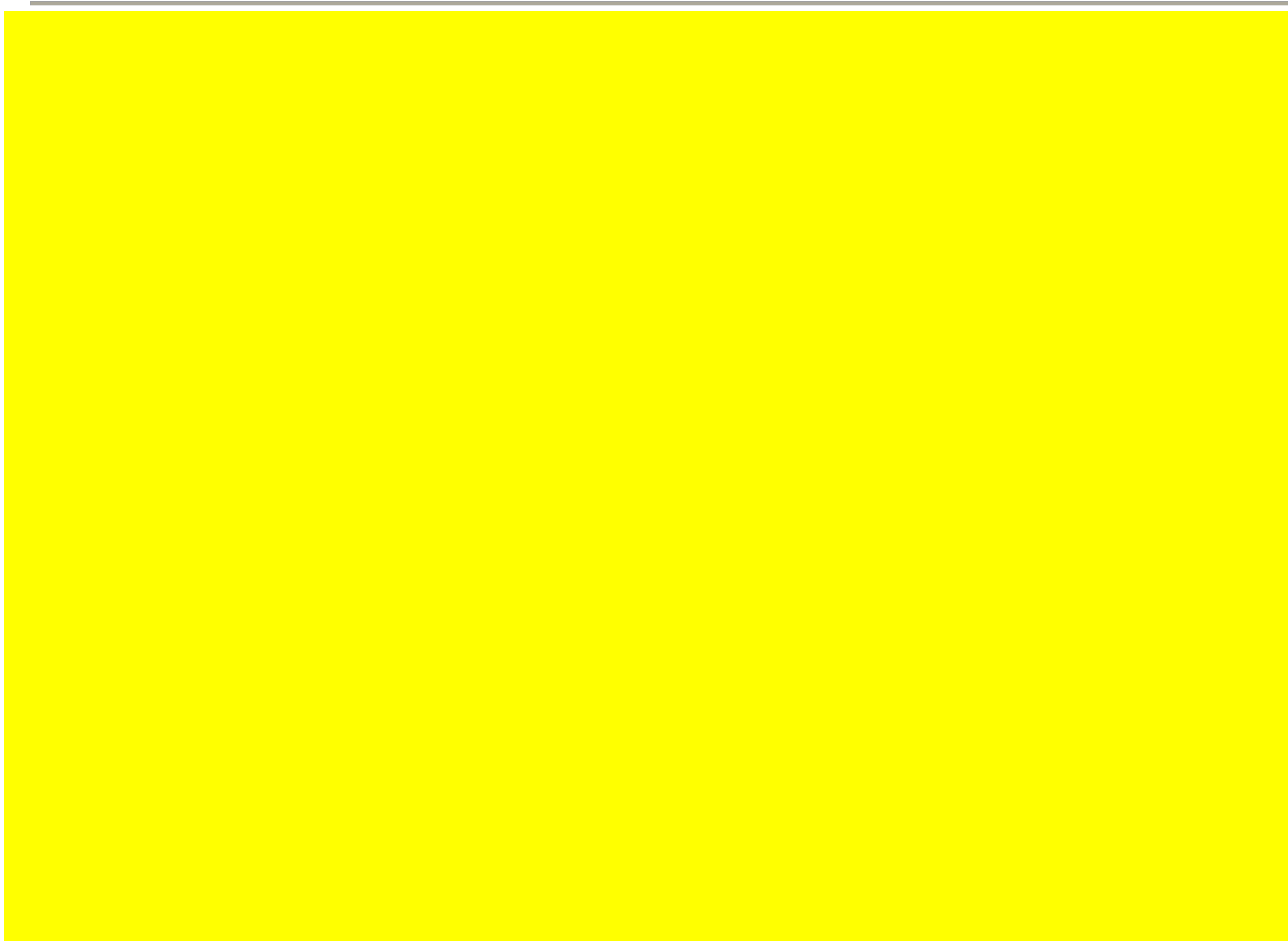
Dyskontowanie

Nie dyskontowano kosztów – wszystkie koszty różniące występują w pierwszym roku analizy.

Dla efektów zdrowotnych zastosowano stopę dyskontową 3,5% (0 i 5% w analizie wrażliwości).

Koszty

Model



Rysunek 1. Schemat modelu GVHD

Źródło: analiza ekonomiczna wnioskodawcy, s. 26

Tabela 17. Kluczowe parametry modelu wnioskodawcy

Parametr	Wartość	Źródło
Prawdopodobieństwo wystąpienia potwierdzonego lub prawdopodobnego IZG w ciągu 112 dni od rozpoczęcia profilaktyki		
FLU	0,09	Ullmann 2007
RR wystąpienia potwierdzonego lub prawdopodobnego IZG w ciągu 112 dni od rozpoczęcia profilaktyki		
POZ	0,59	Analiza kliniczna
P wystąpienia zgonu z powodu IZG w ciągu 112 dni od rozpoczęcia profilaktyki		
POZ	0,25	Ullmann 2007
FLU	0,44	Ullmann 2007
Prawdopodobieństwo wystąpienia zgonu z innego powodu (niż IZG) w ciągu 112 dni od rozpoczęcia profilaktyki		
POZ/FLU	0,24	Ullmann 2007
Roczna umieralność pacjentów z GVHD po 112 dniach od rozpoczęcia profilaktyki		
POZ/FLU	0,06	Wingard 1989
[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Zapobieganie zakażeniom grzybiczym u pacjentów po allo-HSCT z chorobą przeszczep przeciw gospodarzowi

Parametr	Wartość	Źródło
Dawka dobową leków w profilaktyce IZG (PDD), mg		
POZ	600	Ullmann 2007, ChPL
FLU	400	Ullmann 2007, ChPL
Dawka dobową leków w leczeniu IZG (DDD), mg		
POZ	800	WHO
FLU	200	WHO
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Stopy dyskontowe, %		
koszty/wyn ki zdrowotne (BC)	0*/3,5	minimalne wymagania MZ, wytyczne AOTM
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
BC – analiza podstawowa (ang. <i>base case</i>); SA – analiza wrażliwości (ang. <i>sensitivity analysis</i>) * przyjęto, że wszystkie koszty różniące ujawnią się w pierwszym roku analizy		

Źródło: analiza ekonomiczna wnioskodawcy, s. 54

Ograniczenia według wnioskodawcy

Z powodu braku danych przyjęto, że umieralność z powodu choroby podstawowej po upływie 112 dni od rozpoczęcia profilaktyki nie zależy od wystąpienia IZG. Również z powodu braku specyficznych danych dla populacji polskiej, umieralność po allo-HSCT przyjęto zgodnie z pierwotnymi założeniami autorów modelu.



Zapobieganie zakażeniom grzybiczym u pacjentów po allo-HSCT z chorobą przeszczep przeciw gospodarzowi

4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 18. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	-
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	NIE	Jako analizę podstawową przedstawiono CEA, mimo że wykazano porównywalność efektów zdrowotnych POZ i FLU.
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	-
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	NIE	Analiza kliniczna wykazała porównywalność efektów zdrowotnych POZ i FLU. Mimo to w analizie ekonomicznej założono przewagę POZ.
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	TAK/nie dotyczy	POZ vs FLU – dożywni. POZ vs ITR – dożywni.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	Założono, że wszystkie koszty różniące ujawniają się w pierwszym roku analizy.
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	Nie pominięto.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	-
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?*	NIE	Brak przekonującego uzasadnienia dla założenia o porównywalności FLU i itrakonazolu.

* - parametry jakości określono na podst. kontrolnej listy pytań stosowanej w raportach ERG dla NICE (modyfikacja własna Agencji)

** - nie dotyczy struktury i danych wejściowych do modelu (wyniki oceny modelu zostały przedstawione w kolejnym rozdziale AW)

4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

Podmiot odpowiedzialny wnioskuje o finansowanie POZ we wskazaniu zapobieganie **wszystkim IZG** u pacjentów po allo-HSCT z GVHD. Należy jednak zwrócić uwagę na fakt, że w analizie klinicznej opartej na badaniu Ullmann 2007, nie wykazano przewagi POZ w pierwszorzędownym punkcie końcowym tj. dla liczby wszystkich udowodnionych i prawdopodobnych IZG w ciągu 112 dni, OR wyniósł 0,56 (95% CI: 0,30-1,07). Postawiono hipotezę non-inferiority, zakładając maksymalną względną przewagę FLU na 15%, co skutkowało maksymalnym dopuszczalnym OR wynoszącym 1,16. Ponieważ oszacowany koniec przedziału ufności był mniejszy niż 1,16, przyjęto że hipotezę non-inferiority udało się udowodnić. Następnie postawiono hipotezę superiority otrzymując p-value równe 0,07, zatem przewaga POZ nie została dowiedziona dla przyjętego poziomu istotności 5% (Ullmann 2007 ss. 337-338, 340-341). Wnioskiem badania jest „Pozakonazol był równie skuteczny co flukonazol w zapobieganiu IZG w populacji pacjentów z GVHD. Pozakonazol wykazał wyższość w zapobieganiu inwazyjnej aspergilozie i redukcji liczby zgonów związanych z zakażeniami grzybiczymi” (Posaconazole was similar to fluconazole for prophylaxis against fungal infections among patients with GVHD. It was superior in preventing invasive aspergillosis and reducing the rate of deaths related to fungal infections; s. 335).

Autorzy badania wskazują, że brak istotności statystycznej dla hipotezy *superiority* wynika z niewielkiej liczby IZG w obydwu grupach, a tym samym zbyt małej różnicy w efektach porównywanych terapii w stosunku do liczby badanych pacjentów. Z drugiej strony brak profilaktyki IZG w grupie kontrolnej, czyli porównanie do placebo, odrzucono z powodów etycznych. Ponadto otrzymano istotną statystycznie różnicę dla drugorzędowych punktów końcowych takich jak:

- udowodnione i prawdopodobne aspergilozy (podtyp IZG) w ciągu 16 tygodni obserwacji;
- wszystkie IZG w czasie od przyjęcia pierwszej do 7 dni po przyjęciu ostatniej dawki;
- czas do wystąpienia IZG w ciągu 16 tygodni obserwacji;
- liczba zgonów z powodu IZG w ciągu 24 tygodni obserwacji.

Wobec powyższego przedstawiona analiza koszt-efektywności i koszt użyteczności zakładająca przewagę POZ nad FLU w zapobieganiu **wszystkim** typom IZG wydaje się nie w pełni uzasadniona. Przyjęcie niepewnych założeń powinno zostać przetestowane w analizie wrażliwości, gdzie należałoby przeprowadzić analizę probabilistyczną pozwalającą oszacować nie tylko prawdopodobieństwo koszt-efektywności, ale również prawdopodobieństwo zdominowania ocenianej interwencji w przypadku mniejszych efektów zdrowotnych od komparatora. Taką technikę analityczną przyjęto we wszystkich czterech odnalezionych publikacjach wykorzystujących model GVHD, a uzasadniono w przedstawionej przez wnioskodawcę publikacji Ramsey 2005 (ss. 526-527):

Cost-effectiveness analysis should still be performed if the clinical study fails to demonstrate a statistically significant difference in clinical end points. In situations where cost-minimization analysis is conducted, the analyst should also conduct joint analysis of costs and outcomes to convey information about the likelihood of an intervention being cost-effective.

(...)

Uncertainty related to parameter estimates such as unit costs and the discount rate should be assessed by use of sensitivity analysis. For example, if one uses a discount rate of 3%, one may want to assess the impact of this assumption by repeating the analysis but using a 1% or a 5% rate. Analysts should evaluate all parameters that, when varied, have the potential to influence policy decisions.

Wnioskodawca nie przedstawił analizy probabilistycznej, a deterministyczną ograniczył do testowania [redacted] Ponadto wnioskodawca nie przedstawił wiarygodnego uzasadnienia dla przyjęcia równoważności terapii wykorzystującej FLU i itraconazol (patrz rozdział 3.3.2 *Wyniki analizy skuteczności*).

Zapobieganie zakażeniom grzybiczym u pacjentów po allo-HSCT z chorobą przeszczep przeciw gospodarzowi

Ponadto wnioskodawca przy obliczaniu kosztów profilaktyki IZG uwzględnił koszt leku Itrax (itraconazol), który nie jest refundowany w rozpatrywanym wskazaniu.

Reasumując, przedstawiona przez wnioskodawcę analiza kosztów-efektywności i kosztów-użyteczności została oparta na badaniu w którym nie dowiedziono przewagi POZ we wnioskowanym wskazaniu, tj. w zapobieganiu **wszystkim** IZG. W związku z czym wnioskowanie na ich podstawie może być obarczone dużą niepewnością. Mając na uwadze powyższe zdecydowano się uzupełnić analizę weryfikacyjną o zestawienie kosztów POZ i FLU.

Należy zaznaczyć, że preferowanym sposobem analizy w tym przypadku wydaje się analiza kosztów-efektywności/kosztów-użyteczności wraz z probabilistyczną analizą wrażliwości.

4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy



[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



4.5.4. Obliczenia własne Agencji

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.

Zestawienie oparto na założeniach przedstawionych w tabeli 26. Wyniki zaprezentowano w tabeli 27.



Tabela 26. Parametry użyte w zestawieniu kosztów (POZ vs FLU)

Parametr	Wartość	Źródło
Długość profilaktyki IZG [dni]		
POZ	111	Ullmann 2007, mediana długości terapii z uwagi na niesymetryczność rozkładu długości terapii
FLU	108	
PDD w profilaktyce IZG [mg]		
POZ	600	Ullmann 2007, ChPL
FLU	400	
Koszt PDD [PLN/mg] – perspektywa NFZ		
POZ	[REDACTED]	wnioskowana cena zbytu netto POZ, marża hurtowa 5%, udziały FLU na podstawie danych NFZ za lipiec 2013 w oparciu o PDD (na podstawie obliczeń wnioskodawcy), ceny FLU wg obwieszczenia MZ aktualnego od dnia 1.03.2014 r. (wykluczono opakowania nierefundowane w lipcu 2013 r.)
FLU	3,39	
Koszt PDD [PLN/mg] – perspektywa wspólna (NFZ + pacjenta)		
POZ	[REDACTED]	
FLU	4,05	

Zapobieganie zakażeniom grzybiczym u pacjentów po allo-HSCT z chorobą przeszczep przeciw gospodarzowi

Tabela 27. Wyniki zestawienia kosztów (POZ vs FLU) [PLN]

	Łączne koszty profilaktyki
Perspektywa NFZ	
POZ	
FLU	366
Perspektywa wspólna (NFZ + pacjenta)	
POZ	
FLU	438

* przy założeniu wydawania POZ za odpłatnością ryczałtową i marży detalicznej obliczonej ze wzoru $CH + 5,5 + 0,15 * (CH - 20)$, gdzie CH oznacza cenę hurtową

4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

Wnioskodawca przedstawił analizę koszt-efektywności i koszt-żyteczności, 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 dożywotnim, zaznaczając jednak, że wszystkie koszty profilaktyki IZG ponoszone są w pierwszym roku terapii. Jako uzupełnienie przedstawiono oszacowanie dziennego kosztu terapii pozakonazolem [redacted]

Należy zwrócić uwagę, że przedstawiona przez wnioskodawcę analizę kosztów-efektywności i kosztów-żyteczności 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]

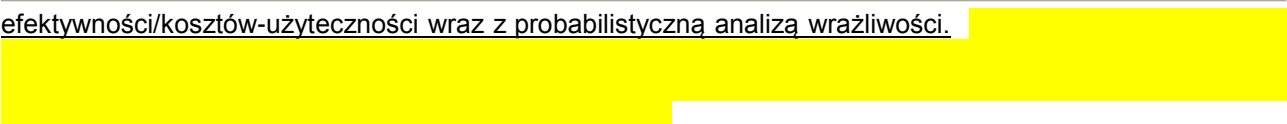
[redacted]

[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-

Zapobieganie zakażeniom grzybiczym u pacjentów po allo-HSCT z chorobą przeszczep przeciw gospodarzowi

efektywności/kosztów-użyteczności wraz z probabilistyczną analizą wrażliwości.



5. Ocena analizy wpływu na budżet

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy wg wnioskodawcy jest ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet NFZ, wprowadzenia finansowania pozakonazolu (POZ, Noxafil) w profilaktyce inwazyjnych zakażeń grzybiczych (IZG) u dorosłych chorych po przeszczepieniu szpiku kostnego, którzy otrzymują duże dawki leków immunosupresyjnych z powodu choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (GVHD) i u których występuje duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych.

Należy zaznaczyć, że analizę przeprowadzono łącznie dla ww. wskazania oraz dla równoległe wnioskowanego wskazania POZ – profilaktyka IZG u dorosłych chorych z AML lub MDS otrzymujących chemioterapię mogącą powodować długotrwałą neutropenię i u których jest duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych. W niniejszym raporcie zostaną przedstawione wyniki dla subpopulacji pacjentów z GVHD, natomiast wyniki dla subpopulacji pacjentów z neutropenią zostały przedstawione w raporcie nr AOTM-OT-4352-1/2014.

Populacja

[Redacted]

Perspektywa

NFZ i wspólna (NFZ + pacjenta)

Horyzont czasowy

2 lata (2014-2015)

Kluczowe założenia

[Redacted]

Koszty

[Redacted]

Ograniczenia według wnioskodawcy

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 28. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	?	Oszacowanie liczebności populacji jest obarczone dużą niepewnością z uwagi na brak danych.
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	?	Przyjęto dwuletni horyzont czasowy. Prawdopodobieństwo stabilizacji niemożliwe do oceny z uwagi na brak danych.
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	-
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	-
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	TAK	-
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK	Nie pominięto.
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	NIE	Nie rozpatrywano przekroczenia całkowitego budżetu na refundację.
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	TAK	Nie stwierdzono.
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	Nie stwierdzono.

Oszacowanie populacji docelowej



Zapobieganie zakażeniom grzybiczym u pacjentów po allo-HSCT z chorobą przeszczep przeciw gospodarzowi

Coefficients:

	Estimate	Std. Error	t value	Pr(> t)
(Intercept)	123.83	28.24	4.386	0.0483 *
log(rok)	144.32	29.73	4.855	0.0399 *

Signif. codes: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Residual standard error: 30.95 on 2 degrees of freedom

Multiple R-squared: 0.9218, Adjusted R-squared: 0.8827

F-statistic: 23.57 on 1 and 2 DF, p-value: 0.0399

Otrzymane oszacowania parametrów modelu są istotne statystycznie na poziomie 5%, także dla hipotezy o łącznej nieistotności wszystkich zmiennych w modelu. W tabeli 29. i na rysunku nr 2 zaprezentowano prognozę liczby pacjentów wraz ze średnim błędem predykcji obliczonym ze wzoru:

$$S(y_{\tau}^*) = S_e \sqrt{[(X^*(X^T X)^{-1} X^{*T}) + I]_{\tau\tau}}$$

gdzie:

X* – macierz zmiennych endogenicznych, dla których oszacowano prognozę,

X – macierz zmiennych endogenicznych, na podstawie których prognozowano,

S_e – średni błąd resztkowy (ang. *residual standard error*).

Tabela 29. Prognoza liczby allo-HSCT u dorosłych pacjentów (na podstawie JGP NFZ)

	Rok analizy		Liczba przeszczepów	Błąd predykcji (%)	- Błąd predykcji	+ Błąd predykcji	Scenariusz minimalny wnioskodawcy	Scenariusz maksymalny wnioskodawcy
S22 + S23 JGP NFZ, dorośli	2009	1	110	nie dotyczy				
	2010	2	260					
	2011	3	262					
	2012	4	322					
PREDYKCJA	2013	5	■	49 (14)	■	■	■	■
	2014	6	■	60 (16)	■	■	■	■
	2015	7	■	71 (18)	■	■	■	■

Błąd prognozy w pierwszym roku analizy wynosi 14%, następnie zwiększa się do 18% w trzecim roku – oszacowanie liczby pacjentów dorosłych po allo-HSCT cechuje się zatem znaczną niepewnością. Mając na uwadze wysokie koszty profilaktyki POZ na pacjenta wystąpiono do NFZ z prośbą o udostępnienie danych szczegółowych, obejmujących jak najdłuższy okres, dla unikalnych nr. PESEL. W dniu 12 marca 2014 r. otrzymano mailem ww. dane za lata 2010-2013.

Zapobieganie zakażeniom grzybiczym u pacjentów po allo-HSCT z chorobą przeszczep przeciw gospodarzowi

Porównanie liczby pacjentów wg danych NFZ i udostępnionych w serwisie „Statystyka JGP” wykazało niewielkie różnice, tj. dane NFZ przekazane mailem wykazywały nieco mniejszą liczbę pacjentów, co może być związane z kilkukrotnym raportowaniem niewielkiego odsetka tych samych pacjentów w „Statystyce JGP”. Dodatkowo nie otrzymano informacji jaki odsetek spośród sprawozdawanych stanowią osoby dorosłe. Wobec powyższych ograniczeń zdecydowano się oszacować liczbę dorosłych pacjentów na podstawie średniego odsetka dorosłych pacjentów za lata 2009-2012 wg „Statystyki JGP”. Oszacowano, że w roku 2013 liczba pacjentów, u których wykonano allo-HSCT wyniosła 312 osób, zatem nieco mniej niż scenariusz minimalny wnioskodawcy, ale nieco więcej niż jeden średni błąd od prognozy na 2013 r.

Ze względu na ograniczenia czasowe nie można było wykorzystać przekazanych danych wg ICD-10 miesięczne za lata 2010-2013. Dodatkowo, analiza przekazanych danych wg ICD-10 wskazuje, że jedynie niewielki odsetek pacjentów po allo-HSCT był raportowany jako rozpoznanie główne T86.0 (GVHD) – 26, 20, 23 i 106 pacjentów odpowiednio w latach 2010-2013. Wobec danych literaturowych (Szczeklik 2013, Sykes 2010) wskazujących na znacznie wyższy odsetek występowania GVHD po allo-HSCT odstąpiono od wykorzystania danych NFZ.

Rozważano także oparcie danych w oparciu o raporty publikowane przez Centrum Organizacyjno-Koordinacyjne do Spraw Transplantacji „Poltransplant”, jednak liczba pacjentów nie była zgodna z danymi dostępnymi w serwisie „Statystyka JGP”. Uznano, że źródłem danych do analizy wpływu na budżet NFZ powinny być przede wszystkim dane na podstawie JGP, które odzwierciedlają rzeczywiste koszty ponoszone przez płatnika publicznego.

Należy jednak zwrócić uwagę, że wnioskodawca wskazał brak danych o liczbie pacjentów jako ograniczenie analizy, jednak nie podjął kroków mających ograniczyć niepewność otrzymanych szacunków. Scenariusz minimalny został przyjęty arbitralnie, jako liczba dorosłych pacjentów po allo-HSCT w roku 2012, a scenariusz maksymalny na podstawie liczby pacjentów dla drugiego ze wnioskowanych wskaźników POZ.

Rysunek 2. Prognoza liczby allo-HSCT u dorosłych pacjentów (na podstawie JGP NFZ)

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Tabela 30. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej

Tabela 31. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz istniejący [PLN]

Tabela 32. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz nowy [PLN]

Zapobieganie zakażeniom grzybiczym u pacjentów po allo-HSCT z chorobą przeszczep przeciw gospodarzowi

Tabela 33. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – wariant podstawowy [PLN]

Kategoria kosztów		2014	2015
WARIANT PODSTAWOWY	[redacted]		
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]		
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Tabela 34. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – wariant minimalny [PLN]

Kategoria kosztów		2014	2015
WARIANT MINIMALNY	[redacted]		
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]		
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

Tabela 35. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – analiza wrażliwości [PLN], perspektywa NFZ

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Wobec arbitralności scenariusza minimalnego i maksymalnego wnioskodawcy zdecydowano się na przeprowadzenie obliczeń własnych. Liczbę pacjentów w scenariuszu minimalnym przyjęto jako liczbę ze „scenariusza podstawowego – średni błąd prognozy”, a w scenariuszu maksymalnym jako „scenariusz podstawowy + średni błąd prognozy” (patrz rozdział 5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy). Wyniki oszacowania zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 36. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – warianty skrajne [PLN]

Kategoria kosztów		2014	2015
WARIANT MINIMALNY	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
WARIANT MAKSYMALNY	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]

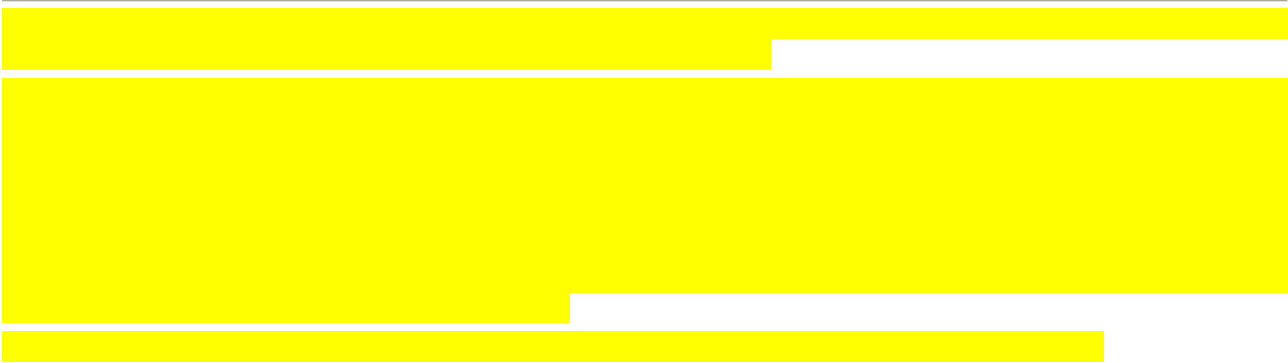
5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

[redacted]

[redacted]

[redacted]

⁶ W nawiasach kwadratowych zaprezentowano wyniki w scenariuszu maksymalnym i minimalnym. Wnioskodawca przyjął, że liczba pacjentów w scenariuszu maksymalnym będzie równa liczbie pacjentów w scenariuszu podstawowym dla subpopulacji GVHD.



6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy – wnioskodawca nie zaproponowała instrumenty dzielenia ryzyka.

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę



Tabela 37. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

9.1. Rekomendacje kliniczne

Rekomendacje kliniczne dotyczące wnioskowanej technologii opisane są w rozdziale 3.1.1 *Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu*.

9.2. Rekomendacje refundacyjne

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. Odnaleziono 4 rekomendacje, 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.

Tabela 38. Rekomendacje refundacyjne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
CED 2009 Kanada	<ul style="list-style-type: none"> •profilaktyka aspergilozy i kandydozy •leczenie inwazyjnej aspergilozy •leczenie kandydozy jamy ustnej i gardła 	<p><u>Rekomendacja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Refundować w profilaktyce aspergilozy i kandydozy wg kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> o pacjentów, którzy w ciągu ostatnich 3 miesięcy przeszli allo-HSCT, maksymalnie przez 4 miesiące, o pacjentów, którzy przeszli allo-HSCT (> 3 miesięcy od zabiegu) z powodu AML lub ALL, i u których wystąpiła GVHD w stopniu od pośredniego do ciężkiego decyzje będą wydawane indywidualne. • Nie refundować w pozostałych wnioskowanych wskazaniach. <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Udowodniono, że POZ jest skuteczny w profilaktyce aspergilozy i kandydozy. POZ nie jest koszt-efektywna w populacji ogólnej, jednak może być koszt-efektywny w subpopulacjach pacjentów z wysokim ryzykiem IZG, w związku ze znaczącym ryzykiem zgonu. Dlatego też POZ jest rekomendowany pod warunkiem spełnienia kryteriów jak powyżej.</p> <p>Komitet zwrócił uwagę na małą liczbę pacjentów otrzymujących itrakonazol w badaniu Cornely 2007, co uniemożliwiło jednoznaczne porównanie. Ponadto komitet zwrócił uwagę, że FLU nie wykazuje działania terapeutycznego przeciwko kryptokokom wywołującym aspergilozy, dlatego nie jest dobrym komparatorem dla POZ. Dla pozostałych ocenianych wskazań oceniono, że POZ nie wykazuje przewagi klinicznej względem tańszych terapii.</p>

Zapobieganie zakażeniom grzybiczym u pacjentów po allo-HSCT z chorobą przeszczep przeciw gospodarzowi

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
PBAC 2008 Australia	<p>Zapobieganie IZG, zarówno aspergilozie, jak i kandydozie, u pacjentów ≥ 13 r.ż. wysokiego ryzyka określonego jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> • spodziewana neutropenia (całkowita liczba neutrofilii < 500 na mm^3) przez co najmniej 10 dni, np. w wyniku chemioterapii AML lub MDS • stan po allo-HSCT • ostry GVHD stopnia II-IV lub rozległy przewlekły GVHD wymagający podania immunosupresantów • inne takie jak stan po wysokim ryzyku przeszczepie płuca, auto-HSCT, wątroby, trzustki lub w przypadku terapii wysokimi dawkami kortykosteroidów 	<p><u>Rekomendacja:</u> Refundować w zapobieganiu IZG u pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • otrzymujących chemioterapię w AML i MDS, u których spodziewana jest neutropenią (całkowita liczba neutrofilii < 500 na mm^3) trwająca co najmniej 10 dni, przy czym profilaktyka powinna być kontynuowana do czasu wzrostu liczby neutrofilii > 500 na mm^3, także u pacjentów z kolejnym epizodem neutropenii, • z ostrym GVHD stopnia II-IV lub rozległym przewlekłym GVHD, którzy otrzymują wysokie dawki leków immunosupresyjnych po allo-HSCT, przy czym maksymalny okres refundacji to 6 miesięcy. <p><u>Uzasadnienie:</u> Zdaniem komitetu udowodniono przewagę POZ względem FLU i itrakonazolu, jednak przedstawione badania nie obejmowały wszystkich wnioskowanych populacji. Komitet uznaje za zasadne finansowanie POZ tylko w populacjach, dla których przedstawiono dowody naukowe. Ponadto profilaktyka POZ powinna być finansowana maksymalnie przez 6 miesięcy u pacjentów z GVHD (na podstawie 111-dniowej mediany w badaniu Ullmann 2007). Komitet rekomenduje finansowanie POZ także w subpopulacji pediatrycznej, z uwagi na brak przeciwwskazań POZ do stosowania u dzieci. Analiza ekonomiczna została uznana za wystarczającą, jednak obciążoną znaczną niepewnością. Komitet zaleca wynegocjowanie RSS.</p>
HAS 2007 Francja	<p>Rozszerzenie wskazań refundacyjnych poprzez dodanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kandydoza jamy ustnej i gardła – terapia pierwszej linii w stanach ciężkich lub u pacjentów z obniżoną odpornością, u których spodziewana jest słaba odpowiedź na standardową terapię, • profilaktyka IZG u pacjentów otrzymujących chemioterapię indukującą remisję lub konsolidacyjną z powodu AML lub MDS, u których spodziewana jest przedłużona neutropenia i u których występuje zwiększone ryzyko IZG, • profilaktyka IZG u pacjentów po HSCT przyjmujących wysokie dawki leków immunosupresyjnych z powodu GVHD, u których występuje zwiększone ryzyko IZG. 	<p><u>Rekomendacja:</u> Komitet rekomenduje rozszerzenie wskazań refundacyjnych zgodnie z wnioskiem (lek zarezerwowany do stosowania w lecznictwie szpitalnym)</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Oceniany produkt leczniczy jest stosowany w stanach bezpośrednio lub pośrednio zagrażających życiu. Stosunek skuteczność/bezpieczeństwo jest wysoki w tych wskazaniach. Noxafil jest lekiem pierwszej linii. Istnieją terapie alternatywne.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kandydoza jamy ustnej i gardła – przegląd dostępnych danych klinicznych oraz dostępnych terapii alternatywnych wskazuje, iż stosowanie Noxafilu nie wydaje się mieć wpływu na śmiertelność pacjentów lub ich jakość życia. Noxafil nie wydaje się mieć korzystny wpływ na zdrowie publiczne w tym wskazaniu. • Profilaktyka IZG u pacjentów z AML/MDS lub u pacjentów po HSCT – biorąc pod uwagę obecnie dostępne leki oraz pomimo ograniczonej metodologii dostępnych danych, Noxafil wydaje się mieć wpływ na redukcję śmiertelności oraz umieralności wśród pacjentów z AML/MDS z wysokim ryzykiem rozwoju infekcji grzybiczej, oraz w szczególności inwazyjnej aspergilozy.

Zapobieganie zakażeniom grzybiczym u pacjentów po allo-HSCT z chorobą przeszczep przeciw gospodarzowi

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
SMC 2007 Szkocja	Zapobieganie IZG w populacji pacjentów z obniżoną odpornością.	<p><u>Rekomendacja:</u> Refundować w ograniczonym zakresie – u pacjentów ze swoistym ryzykiem aspergilozy lub nietolerujących FLU lub itraconazolu.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Uznano, że POZ cechuje się porównywalnym do innych triazoli profilem bezpieczeństwa. POZ wykazuje większą skuteczność w porównaniu z FLU z zapobieganiu aspergilozie. W praktyce klinicznej efektywność może być większa od obserwowanej w badaniu, jeśli dominującym czynnikiem chorobotwórczym są szczepy z rodzaju <i>Aspergillus</i>. Z punktu widzenia praktyki klinicznej za bardziej realistyczny komparator uznano itraconazol. W analizie ekonomicznej dodatkowo porównano POZ z worykonazolem, kaspofunginą i liposomalną amfoterycyną uznając efekty za porównywalne na podstawie dostępnej literatury. W modelu AML/MDS POZ zdominował FLU/itraconazol, przy czym wyniki były stabilne. Należy jednak zaznaczyć, że brak jest wystarczających danych, aby stwierdzić, że POZ jest koszt-efektywny dla porównania z samym itraconazolem. W modelu GVHD osiągnięto wynik 27 907 GBP/QALY z powodu dłuższego czasu profilaktyki, przy czym wynik był wrażliwy na zmianę parametrów modelu. Podobnie uznano, że właściwszym komparatorem dla POZ byłby itraconazol.</p>

9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Tabela 39. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące leku Noxafil we wnioskowanym wskazaniu - podsumowanie

	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
			Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	
Rekomendacje kliniczne	USA	NCCN 2013	+			Należy stosować leczenie do ustąpienia znaczącej GVHD.
	Europa	ESCMID 2012	+			-
	Europa	ECIL 2011	+			-
	USA	IDSA 2010	+			-
	USA	ASBMT 2009	+			Tylko w przypadku GVHD
	Niemcy	GSHO 2009	+			-
	Australia i Nowa Zelandia	Grupa Ekspertów z Nowej Zelandii 2008 Slavin 2008a	+			Terapię należy rozpocząć po kondycjonowaniu i kontynuować do czasu ustąpienia neutropenii.

Zapobieganie zakażeniom grzybiczym u pacjentów po allo-HSCT z chorobą przeszczep przeciw gospodarzowi

	Australia i Nowa Zelandia	Grupa Ekspertów z Nowej Zelandii 2008 Slavin 2008b	+			Terapię należy rozpocząć po kondycjonowaniu i kontynuować do czasu ustąpienia neutropenii.
Rekomendacje refundacyjne	Kanada	CED 2009		+		Refundować w profilaktyce aspergilozy i kandydozy wg kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> • u pacjentów, którzy w ciągu ostatnich 3 miesięcy przeszli allo-HSCT, maksymalnie przez 4 miesiące, • u pacjentów, którzy przeszli allo-HSCT (> 3 miesięcy od zabiegu) z powodu AML lub ALL, i u których wystąpiła GVHD w stopniu od pośredniego do ciężkiego decyzje będą wydawane indywidualne.
	Australia	PBAC 2008		+		Refundować w zapobieganiu IZG u pacjentów: <ul style="list-style-type: none"> • otrzymujących chemioterapię w AML i MDS, u których spodziewana jest neutropenia (całkowita liczba neutrofili < 500 na mm³) trwająca co najmniej 10 dni, przy czym profilaktyka powinna być kontynuowana do czasu wzrostu liczby neutrofilu > 500 na mm³, także u pacjentów z kolejnym epizodem neutropenii, • z ostrym GVHD stopnia II-IV lub rozległym przewlekłym GVHD, którzy otrzymują wysokie dawki leków immunosupresyjnych po allo-HSCT, przy czym maksymalny okres refundacji to 6 miesięcy.
	Francja	HAS 2007	+			-
	Szkocja	SMC 2007		+		Refundować w ograniczonym zakresie – u pacjentów ze swoistym ryzykiem aspergilozy lub nietolerujących FLU lub itraconazolu.

10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

⁷ W odniesieniu do art. 31g ust. 2 pkt 6 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych oraz danych Eurostat za rok 2012 informujemy, że za „kraje o poziomie produktu krajowego brutto zbliżonym do Rzeczypospolitej Polskiej” Agencja uznaje kraje europejskie o produkcie krajowym brutto przypadającym na jednego mieszkańca (PKB per capita) w granicach +/-15% PKB per capita Polski. W związku z powyższym w 2014 roku są to: Estonia, Łotwa, Litwa, Węgry, Chorwacja, Słowacja, Grecja, Portugalia.

Zapobieganie zakażeniom grzybiczym u pacjentów po allo-HSCT z chorobą przeszczep przeciw gospodarzowi

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]


Zapobieganie zakażeniom grzybiczym u pacjentów po allo-HSCT z chorobą przeszczep przeciw gospodarzowi

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
				[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

11. Opinie ekspertów

Opinie ekspertów klinicznych

Tabela 41. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania leku Noxafil we wnioskowanym wskazaniu

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
	<p>Inwazyjne zakażenia grzybicze są ważną przyczyną chorobowości i śmiertelności pacjentów z grup objętych wnioskiem. Dostępne metody wczesnej diagnostyki zakażeń grzybiczych mają ograniczoną czułość (test ELISA na obecność galaktomannanu oraz mannanu) lub swoistość (tomografia komputerowa) oraz są nieobojętne dla organizmu (tomografia komputerowa) co powoduje brak rozpoznania i celowanego leczenia albo zwłokę w podjęciu leczenia i obniżenie jego skuteczności.</p> <p>Leczenie inwazyjnych zakażeń grzybiczych jest klinicznie trudne, wiąże się z wysokimi kosztami leczenia i długotrwałą hospitalizacją, a ostatecznie skutkuje wysoką śmiertelnością (<50%). Zwiększa to znacząco koszty leczenia chorych na ostre białaczki szp kowe/MDS oraz koszty przeszczepiania szpiku.</p> <p>Niepowodzenie leczenia przeciwgrzybiczego powoduje utratę życia i wysokich nakładów poniesionych ze środków publicznych na chemioterapię oraz przeszczepienie szpiku u pacjentów z grup objętych wnioskiem.</p> <p>Profilaktyka pozakonazolem we wnioskowanych wskazaniach jest metodą o skuteczności klinicznej potwierdzonej w wysokiej jakości badaniach randomizowanych, pozwala na zmniejszenie częstości inwazyjnych zakażeń grzybiczych oraz zwiększa całkowite przeżycie pacjentów.</p> <p>W Polsce nie ma obecnie porównywalnej metody zapobiegania inwazyjnym zakażeniom grzybiczym, zwłaszcza w odniesieniu do zakażeń <i>Aspergillus spp.</i>, które są odpowiedzialne za około 40-60% inwazyjnych grzybic.</p>	<p>Ekspert nie podał argumentów przeciw.</p>	<p>Finansowanie profilaktyki pozakonazolem we wskazaniach podanych na początku formularza jest wysoce zasadne i od wielu lat oczekiwane przez ośrodki hematologiczne.</p> <p>W Polsce nie ma obecnie porównywalnej metody zapobiegania inwazyjnym zakażeniom grzybiczym, zwłaszcza w odniesieniu do zakażeń <i>Aspergillus spp.</i> i <i>Zygomycetes spp.</i> W licznych przypadkach o niepowodzeniu całości leczenia przeciwnowotworowego u chorych na ostre białaczki szp kowe/MDS, czy pacjentów leczonych przeszczepieniem szpiku przesądza niepowodzenie leczenia przeciwgrzybiczego.</p>

12. Kluczowe informacje i wnioski

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 grzyby z rodzaju *Candida* (ok. 60-80% zakażeń) i *Aspergillus*.

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 itrakonazolu, tj. leków z grupy azoli [REDACTED] przy założeniu braku istotnych różnic w skuteczności i bezpieczeństwie tych leków.

Zapobieganie zakażeniom grzybiczym u pacjentów po allo-HSCT z chorobą przeszczep przeciw gospodarzowi

- 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, NNT_{112 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, NNT_{119 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, NNT_{119 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, NNT_{168 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.



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, jadłowstręt, 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

⁸ tj. do 7 dni od podania ostatniej dawki leku w badaniu Ullmann 2007 - leki podawano przez 112 dni (16 tyg.) lub do momentu zdarzenia: IZG, ZN powodującego przerwanie leczenia, zgon, tj. okres leczenia wyniósł maksymalnie 17 tyg. (119 dni);

Zapobieganie zakażeniom grzybiczym u pacjentów po allo-HSCT z chorobą przeszczep przeciw gospodarzowi

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]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Wnioskodawca przedstawił analizę koszt-efektywności i koszt-żyteczności, 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 dożywnym, zaznaczając jednak, że wszystkie koszty profilaktyki IZG ponoszone są w pierwszym roku terapii. Jako uzupełnienie przedstawiono oszacowanie dziennego kosztu terapii pozakonazolem [REDACTED]

Należy zwrócić uwagę, że przedstawiona przez wnioskodawcę analizę kosztów-efektywności i kosztów-żyteczności 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]

[REDACTED]

[REDACTED]

Zapobieganie zakażeniom grzybiczym u pacjentów po allo-HSCT z chorobą przeszczep przeciw gospodarzowi

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.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 7 rekomendacji i wytycznych klinicznych odnoszących się do 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, 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.

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.

13. Źródła

- Al-Badriyeh 2010** Al-Badriyeh D, Slavin M, Liew D, Thursky K, Downey M, Grigg A, Bajel A, Stewart K, Kong DC. Pharmacoeconomic evaluation of voriconazole versus posaconazole for antifungal prophylaxis in acute myeloid leukaemia. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65(5):1052-61
- ASBMT 2009** Tomblyn M et al, Guidelines for Preventing Infectious Complications among Hematopoietic Cell Transplantation Recipients: A Global Perspective, *Biol Blood Marrow Transplant* 15: 1143-1238 (2009) _ 2009 American Society for Blood and Marrow Transplantation
- Athanasakis 2013** Athanasakis K, Petrakis I, Kyriopoulos J. Posaconazole vs fluconazole/itraconazole in the prophylaxis of invasive fungal infections in immunocompromised patients: a cost-effectiveness analysis in Greece. *J Med Econ.* 2013;16(5):678-84
- Belle 2008** Belle DJ, Singh H. Genetic Factors in Drug Metabolism. *Am Fam Physician.* 2008;77(11):1553-1560
- CED 2009** Committee to Evaluate Drugs (CED), Posaconazole, April 2009
- ChPL Noxafil** Charakterystyka Produktu Leczniczego Noxafil
- Collins 2008** Collins CD, Ellis JJ, Kaul DR. Comparative cost-effectiveness of posaconazole versus fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with prolonged neutropenia. *Am J Health Syst Pharm.* 2008;65(23):2237-43
- Cornely 2007** Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, Perfect J, Ullmann AJ, Walsh TJ, Helfgott D, Holowiecki J, Stockelberg D, Goh YT, Petrini M, Hardalo C, Suresh R, Angulo-Gonzalez D. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N Engl J Med.* 2007 Jan 25;356(4):348-59.
- Cornely 2008** Cornely OA, Ullmann AJ. Numbers needed to treat with posaconazole prophylaxis to prevent invasive fungal infection and death. *Clin Infect Dis.* 2008 May 15;46(10):1626-7.
- de la Cámara 2010** de la Cámara R, Jarque I, Sanz MA, Grau S, Casado MA, Sabater FJ, Carreras E. Economic evaluation of posaconazole vs fluconazole in the prevention of invasive fungal infections in patients with GVHD following haematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant.* 2010;45(5):925-32.
- Dranitsaris 2011** Dranitsaris G, Khoury H. Posaconazole versus fluconazole or itraconazole for prevention of invasive fungal infections in patients undergoing intensive cytotoxic therapy for acute myeloid leukemia or myelodysplasia: a cost effectiveness analysis. *Support Care Cancer.* 2011;19(11):1807-13
- ECIL 2011** Maertens J et al, European guidelines for antifungal management in leukemia and hematopoietic stem cell transplant recipients: summary of the ECIL 3—2009 Update, *Bone Marrow Transplantation* (2011) 46, 709–718
- ESCMID 2012** Ullmann A. J. et al., ESCMID* guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: adults with haematological malignancies and after haematopoietic stem cell transplantation (HCT), *Clin Microbiol Infect* 2012; 18 (Suppl. 7): 53–67
- Gidwani 2012** Gidwani R, Khan ZM, Fenaux P, Beach CL, Pashos CL. A cost-effectiveness analysis of using azacitidine vs. decitabine in treating patients with myelodysplastic syndromes. *J Med Econ.* 2012;15(1):145-54
- Grau 2012** Grau S, de la Cámara R, Sabater FJ, Jarque I, Carreras E, Casado MA, Sanz MA. Cost-effectiveness of posaconazole versus fluconazole or itraconazole in the prevention of invasive fungal infections among high-risk neutropenic patients in Spain. *BMC Infect Dis.* 2012 Apr 3;12:83
- Greiner 2010** Greiner RA, Meier Y, Papadopoulos G, O'Sullivan AK, Imhof A. Cost-effectiveness of posaconazole compared with standard azole therapy for prevention of invasive fungal infections in patients at high risk in Switzerland. *Oncology.* 2010;78(3-4):172-80
- Greiner 2010** Greiner RA, Meier Y, Papadopoulos G, O'Sullivan AK, Imhof A. Cost-effectiveness of posaconazole compared with standard azole therapy for prevention of invasive fungal infections in patients at high risk in Switzerland. *Oncology.* 2010;78(3-4):172-80
- GSHO 2009** Cornely OA, Böhme A, Buchheidt D, Einsele H, Heinz WJ, Karthaus M, Krause SW, Krüger W, Maschmeyer G, Penack O, Ritter J, Ruhnke M, Sandherr M, Sieniawski M, Vehreschild J-J, Wolf H-H, and Ullmann AJ. Primary prophylaxis of invasive fungal infections in patients with hematologic malignancies. Recommendations of the Infectious Diseases Working Party of the German Society for Haematology and Oncology. *Haematologica* 2009; 94:113-122
- Heng 2013** Heng SC, Slavin MA, Al-Badriyeh D, Kirsas S, Seymour JF, Grigg A, Thursky K, Bajel A, Nation RL, Kong DC. Pharmacoeconomic evaluation of fluconazole, posaconazole and voriconazole for antifungal prophylaxis in patients with acute myeloid leukaemia undergoing first consolidation chemotherapy. *J Antimicrob Chemother.* 2013;68(7):1669-78
- IDSA 2010** Freifeld A.G et al, Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America, *Clinical Infectious Diseases* 2011;52(4):e56–e93
- Jansen 2010** Jansen JP, O'Sullivan AK, Lugtenburg E, Span LF, Janssen JJ, Stam WB. Economic evaluation of posaconazole versus fluconazole prophylaxis in patients with graft-versus-host disease (GVHD) in the Netherlands. *Ann Hematol.* 2010;89(9):919-26
- Kantarjian 2006** Kantarjian H, Beran M, Cortes J, O'Brien S, et al. Long-term follow-up results of the combination of topotecan and cytarabine and other intensive chemotherapy regimens in myelodysplastic syndrome. *Cancer* 2006;106:1099-109
- Krzemieniecki 2008** Krzemieniecki K, pod red. nauk., Leczenie wspomagające w onkologii, Termedia, Poznań 2008

Zapobieganie zakażeniom grzybiczym u pacjentów po allo-HSCT z chorobą przeszczep przeciw gospodarzowi

- Michallet 2011** Michallet M, Gangneux JP, Lafuma A, Herbrecht R, Ribaud P, Caillot D, Dupont B, Moreau P, Berger P, O'Sullivan AK. Cost effectiveness of posaconazole in the prophylaxis of invasive fungal infections in acute leukaemia patients for the French healthcare system. *J Med Econ.* 2011;14(1):28-35
- NCCN 2013** National Comprehensive Cancer Network, Prevention and treatment of Cancer-Related Infections, Version 1.2013, 05/02/2013
- O'Sullivan 2009** O'Sullivan AK, Weinstein MC, Pandya A, Thompson D, Langston AA, Perfect JR, Papadopoulos G. Cost-effectiveness of posaconazole versus fluconazole for prevention of invasive fungal infections in U.S. patients with graft-versus-host disease. *Am J Health Syst Pharm.* 2012;69(2):149-56
- O'Sullivan 2012** O'Sullivan AK, Weinstein MC, Pandya A, Thompson D, Langston AA, Perfect JR, Papadopoulos G. Cost-effectiveness of posaconazole versus fluconazole for pre-vention of invasive fungal infections in U.S. patients with graft-versus-host dis-ease. *Am J Health Syst Pharm.* 2012;69(2):149-56
- Oren 2006** Oren I, Rowe JM, Sprecher H, Tamir A, Benyamini N, Akria L, Gorelik A, Dally N, Zuckerman T, Haddad N, Fineman R, Dann EJ. A prospective randomized trial of itraconazole vs fluconazole for the prevention of fungal infections in patients with acute leukemia and hematopoietic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant.* 2006 Jul;38(2):127-34
- Pan 2010** Pan F, Peng S, Fleurence R, Linnehan JE, Knopf K, Kim E. Economic analysis of decitabine versus best supportive care in the treatment of intermediate- and high-risk myelodysplastic syndromes from a US payer perspective. *Clin Ther.* 2010;32(14):2444-56
- PBAC 2008** PBAC, PUBLIC SUMMARY DOCUMENT, Product: Posaconazole, oral suspension, 40 mg per mL, 105 mL, Noxafil®, March 2008
- Pechlivanoglou 2013** Pechlivanoglou P, Le HH, Daenen S, Snowden JA, Postma MJ. Mixed treatment comparison of prophylaxis against invasive fungal infections in neutropenic patients receiving therapy for haematological malignancies: a systematic review. *J Antimicrob Chemother.* 2013 Aug 23.
- PHARMAC 2012** PHARMAC, Decision to list posaconazole, 17 December 2012
- Ping 2013** Ping B, Zhu Y, Gao Y, Yue C, Wu B. Second- versus first-generation azoles for antifungal prophylaxis in hematology patients: a systematic review and meta-analysis. *Ann Hematol.* 2013 Jun;92(6):831-9.
- Raport AOTM-OT-4352-2/2013** Raport: Vidaza (azacytydyna) we wskazaniu: leczenie pacjentów dorosłych niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych z zespołami mielodysplastycznymi, przewlekłą białaczką mielomonocytową, ostrą białaczką szpikową, sierpień 2013
- Robenshtok 2007** Robenshtok E, Gafter-Gvili A, Goldberg E, Weinberger M, Yeshurun M, Le bovici L, Paul M. Antifungal prophylaxis in cancer patients after chemotherapy or hematopoietic stem-cell transplantation: systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol.* 2007 Dec 1;25(34):5471-89
- Sanchez-Ortega 2013** Sánchez-Ortega I, Patiño B, Muñoz C, Arnan M, Peralta T, Clopés A, de Sevilla AF, Duarte RF. Cost-effectiveness of primary antifungal prophylaxis with posaconazole versus itraconazole in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *J Med Econ.* 2013;16(6):736-43
- Shen 2013** Shen Y, Huang XJ, Wang JX, Jin J, Hu JD, Yu K, Wu DP, Wang SJ, Yu L, Chen XQ, Liu T, Liang YM, Chen FP, Li Y, Shen ZX. Posaconazole vs. fluconazole as invasive fungal infection prophylaxis in China: a multicenter, randomized, open-label study. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2013 Sep;51(9):738-45.
- Slavin 2008a** Slavin M.A, Introduction to the updated Australian and New Zealand consensus guidelines for the use of antifungal agents in the haematology/oncology setting, 2008 Journal compilation © 2008 Royal Australasian College of Physicians
- Slavin 2008b** Slavin MA, Heath CH, Thursky KA, Morrissey CO, Szer J, Ling LM, Milliken ST, Grigg AP. Antifungal prophylaxis in adult stem cell transplantation and haematological malignancy. *Intern Med J.* 2008 Jun;38(6b):468-76
- SMC 2007** Scottish Medicines Consortium, Posaconazole 40mg/ml oral suspension (Noxafil®), No. (379/07), Schering-Plough UK Ltd, 4 May 2007
- Stam 2008** Stam WB, O'Sullivan AK, Rijnders B, Lugtenburg E, Span LF, Janssen JJ, Jansen JP. Economic evaluation of posaconazole vs. standard azole prophylaxis in high risk neutropenic patients in the Netherlands. *Eur J Haematol.* 2008;81(6):467-74
- Stam 2008** Stam WB, O'Sullivan AK, Rijnders B, Lugtenburg E, Span LF, Janssen JJ, Jansen JP. Economic evaluation of posaconazole vs. standard azole prophylaxis in high risk neutropenic patients in the Netherlands. *Eur J Haematol.* 2008;81(6):467-74
- Sykes 2011** Sykes M. Graft-versus-host disease. Transplantation immunology. Philadelphia 2011. http://printer-friendly.adam.com/content.aspx?productld=117&pid=1&gid=001309&c_custid=758 [dostęp 13.03.2013 r.]
- Szczeklik 2013** Gajewski P, pod red. nauk., Interna Szczeklika - podręcznik chorób wewnętrznych, Medycyna Praktyczna, Kraków 2013
- Tahami Monfared 2012** Tahami Monfared AA, O'Sullivan AK, Rotstein C, Papadopoulos G. Economic evaluation of posaconazole versus standard azole therapy as prophylaxis against invasive fungal infections in patients with prolonged neutropenia in Canada. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2012;23(2):59-64
- Ullmann 2007** Ullmann AJ, Lipton JH, Vesole DH, Chandrasekar P, Langston A, Tarantolo SR, Greinix H, Morais de Azevedo W, Reddy V, Boparai N, Pedicone L, Patino H, Durrant S. Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease. *N Engl J Med.* 2007 Jan 25;356(4):335-47.

Zapobieganie zakażeniom grzybiczym u pacjentów po allo-HSCT z chorobą przeszczep przeciw gospodarzowi

-
- Vardakas 2005** Vardakas,K.Z.M. (2005): Fluconazole versus itraconazole for antifungal prophylaxis in neutropenic patients with haematological malignancies: A meta-analysis of randomised-controlled trials. *British Journal of Haematology*, 131:22-28.
- Wang 2010** Wang,J.Z. (2010): Prophylaxis with itraconazole is more effective than prophylaxis with fluconazole in neutropenic patients with hematological malignancies: A meta-analysis of randomized-controlled trials. *Medical Oncology*, 27:1082-1088.
- [REDACTED]
- Yasuda 2008** Yasuda SU, Zhang L, Huang SM. The role of ethnicity in variability in response to drugs: focus on clinical pharmacology studies. *Clin Pharmacol Ther.* 2008 Sep;84(3):417-23
- Ziakas 2014** Ziakas PD, Kourbeti IS, Mylonakis E, Systemic Antifungal Prophylaxis After Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Meta-Analysis. *Clin Ther.* 2014 Feb 1;36(2):292-306.e1. Epub 2014 Jan 17.

14. Załączniki

- Zal. 1. ██████████ et. al. *Pozakonazol (Noxafil®) w profilaktyce inwazyjnych zakażeń grzybiczych u pacjentów z nowotworami hematologicznymi oraz po przeszczepie szpiku kostnego, Analiza problemu decyzyjnego*, HealthQuest, Warszawa grudzień 2013
- Zal. 2. ██████████ et. al. *Pozakonazol (Noxafil®) w profilaktyce inwazyjnych zakażeń grzybiczych u pacjentów z nowotworami hematologicznymi oraz po przeszczepie szpiku kostnego, Analiza kliniczna*, HealthQuest, Warszawa grudzień 2013
- Zal. 3. ██████████ et. al. *Pozakonazol (Noxafil®) w profilaktyce inwazyjnych zakażeń grzybiczych u pacjentów z nowotworami hematologicznymi oraz po przeszczepie szpiku kostnego, Analiza ekonomiczna*, HealthQuest, Warszawa grudzień 2013
- Zal. 4. ██████████ et. al. *Pozakonazol (Noxafil®) w profilaktyce inwazyjnych zakażeń grzybiczych u pacjentów z nowotworami hematologicznymi oraz po przeszczepie szpiku kostnego, Analiza wpływu na system ochrony zdrowia*, HealthQuest, Warszawa grudzień 2013
- Zal. 5. ██████████ et. al. *Pozakonazol (Noxafil®) w profilaktyce inwazyjnych zakażeń grzybiczych u pacjentów z nowotworami hematologicznymi oraz po przeszczepie szpiku kostnego, Analiza racjonalizacyjna*, HealthQuest, Warszawa grudzień 2013
- Zal. 6. *Pozakonazol (Noxafil®) w profilaktyce inwazyjnych zakażeń grzybiczych u pacjentów z nowotworami hematologicznymi oraz po przeszczepie szpiku kostnego – ERRATA*
- Zal. 7. ██████████ et. al. *Pozakonazol (Noxafil®) w profilaktyce inwazyjnych zakażeń grzybiczych u pacjentów z nowotworami hematologicznymi oraz po przeszczepie szpiku kostnego, Analiza kliniczna*, HealthQuest, Warszawa grudzień 2013 v2
- Zal. 8. ██████████ et. al. *Pozakonazol (Noxafil®) w profilaktyce inwazyjnych zakażeń grzybiczych u pacjentów z nowotworami hematologicznymi oraz po przeszczepie szpiku kostnego, Analiza ekonomiczna*, HealthQuest, Warszawa grudzień 2013 v2