



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją leku Noxafil
(pozakonazol) we wskazaniu:
zapobieganie inwazyjnym zakażeniom grzybiczym u
pacjentów z ostrą białaczką szpikową lub zespołem
mielodysplastycznym otrzymujących chemioterapię
mogącą powodować długotrwałą neutropenię
i u których jest duże ryzyko rozwoju inwazyjnych
zakażeń grzybiczych**

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM-OT-4352-1/2014

Data ukończenia: 13 marca 2014 r.

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 – itraconazol

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 (ang. *not applicable*)

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*)

POZ – pozakonazol

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

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	21
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne	21
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	25
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	25
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania	25
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia	25
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	26
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	27
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	28
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności	28
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	31
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	33
3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej	34
4. Ocena analizy ekonomicznej	35
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne	35
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy	37
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	40
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	41
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej	42
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	42
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	43
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	43
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	45
4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	45
5. Ocena analizy wpływu na budżet	46
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	46

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	47
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	48
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy	48
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	51
5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet	52
6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	52
7. Uwagi do zapisów programu lekowego	53
8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	53
9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....	53
9.1. Rekomendacje kliniczne	53
9.2. Rekomendacje refundacyjne.....	53
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji	55
10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach	56
11. Opinie ekspertów.....	60
12. Kluczowe informacje i wnioski	60
13. Źródła.....	65
14. Załączniki	67

1. Podstawowe informacje o wniosku

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

07.01.2014 r.
MZ-PLR-460-20183-1/KWA/14
numer wniosku R13123059

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)

Lek: Noxafil (posaconasole) 40 mg/ml, zawiesina doustna

Wnioskowane wskazanie: zapobieganie inwazyjnym zakażeniom grzybiczym u pacjentów z ostrą białaczką szpikową lub zespołem mielodysplastycznym otrzymujących chemioterapię mogącą powodować długotrwałą neutropenię i u których jest duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych

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)

bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)



Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

- TAK NIE

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.

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:

Merck Sharp & Dohme Ltd

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. Flucocort (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 (ittrakonazol) – STADA ARZNEIMITTEL AG, NIEMCY
21. Itraconazole (ittrakonazol) – Premier Reserch SANDOZ GMBH, AUSTRIA
22. ItraGen (ittrakonazol) – GENERICS (UK) LTD., WIELKA BRYTANIA
23. ItraGen (ittrakonazol) – DELFARMA SP. Z O.O., POLSKA
24. Itrax (ittrakonazol) – GENEXO SP. Z O.O., POLSKA
25. Orungal (ittrakonazol) – JANSSEN PHARMACEUTICA N.V., BELGIA
26. Trioxal (ittrakonazol) – 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 (R131123059) o objęcie refundacją produktu leczniczego **Noxafil (posaconazole), 40 mg/ml, zawiesina doustna, kod EAN 5909990335244**, w ramach chemioterapii we wskazaniu: **zapobieganie inwazyjnym zakażeniom grzybiczym u pacjentów z ostrą białaczką szpikową lub zespołem mielodysplastycznym otrzymujących chemioterapię mogącą powodować długotrwałą neutropenię i u których jest duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych**, został przekazany do AOTM dnia 7 stycznia 2014 r. pismem znak MZ-PLR-460-20183-1/KWA/14, w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych, stanowiska Rady Przejrzystości, rekomendacji Prezesa Agencji. Podstawą prawną był art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.).

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-4352-1(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-460-20375-2/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 odniósł się w nim do zastrzeżeń, lecz nie uwzględnił wszystkich niezgodności względem wymagań minimalnych wskazanych przez Agencję. Szczegółowe omówienie uwag znajduje się w rozdziale 4.4. *Ocena modelu wnioskodawcy*.

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

Pozakonazol nie stanowił przedmiotu opinii Rady Konsultacyjnej/Rady Przejrzystości.

2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

W poniższej tabeli przedstawiono dotychczasowe Opinie Rady Przejrzystości dotyczące technologii alternatywnych.

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, • itrakonazolium 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_060-label_hemat_onkohemat.pdf (data dostępu 12.03.2014 r.)</p>

2.4. Problem zdrowotny

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

Wnioskowaną populację stanowią pacjenci z ostrą białaczką szpikową lub zespołem mielodysplastycznym otrzymujący chemioterapię mogącą powodować długotrwałą neutropenię i u których jest duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych

Inwazyjne zakażenia grzybicze (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*).

Zespoły mielodysplastyczne (MDS, ang. *myelodysplastic syndrome*) to heterogenna grupa chorób układu krwiotwórczego o charakterze klonalnym, nowotworowym. Charakterystyczne dla nich są: nieefektywna hematopoeza oraz zmiany dysplastyczne komórek szpiku i krwi obwodowej z powodu niezdolności tych niedojrzałych komórek do prawidłowego wzrostu i rozwoju. MDS mogą mieć postać pierwotną, gdy nie jest znany czynnik mutageny lub wtórną, po narażeniu na szkodliwe czynniki środowiska (związki chemiczne, dym tytoniowy, promieniowanie jonizujące, metale ciężkie) lub po wcześniejszym leczeniu przeciwnowotworowym. MDS są czasami określane stanem przedbiałaczkowym, ponieważ w zaawansowanych postaciach 10-50% przypadków ulega transformacji w AML. Dotyczy to 20% pierwotnych i 70% wtórnych postaci MDS. W zależności od typu i zaawansowania choroby czas przeżycia chorych z tym rozpoznaniem wynosi od kilku miesięcy do kilku lat (mediana od 10 miesięcy w RAEB-2 do 116 miesięcy w MDS z izolowaną delecją 5q-).

Ostre białaczki szpikowe (AML, ang. *acute myelogenous leukemia*) są heterogenną grupą nowotworów złośliwych układu białokrwinkowego. Charakteryzują się obecnością klonu transformowanych komórek wywodzących się z wczesnych stadiów różnicowania granulocytowo-monocytowego i erytoblastycznego oraz zaburzonym wytwarzaniem prawidłowych komórek krwi. W wyniku niekontrolowanej proliferacji klonalnej komórki te dominują w szpiku i we krwi oraz tworzą nacieki w różnych narządach.

Ostre białaczki szpikowe stanowią ok. 30% wszystkich białaczek i 80% ostrych białaczek u osób dorosłych. Białaczki występują częściej u mężczyzn niż u kobiet (3:2). Zachorowalność na ostre białaczki szpikowe znacznie wzrasta z wiekiem, szczególnie po 70-tym roku życia, natomiast pierwszy szczyt chorobowości występuje w okresie młodości. Podstawą rozpoznania są cytologiczne i cytochemiczne badania krwi i szpiku oraz badania cytogenetyczne, molekularne i immunologiczne.

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*, *Alternatia*).

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, EAN	Noxafil, posaconazole, zawiesina doustna, 40 mg/ml Butelka 105 ml EAN 5909990335244
Substancja czynna	pozakonazol
Droga podania	podanie doustne
Mechanizm działania	Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwgrzybicze do stosowania ogólnego, pochodne triazolowe, kod ATC: J02A C04. Pozakonazol jest inhibitorem 14 α -demetylazy 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
2. Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu	Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 25 października 2010
Wnioskowane wskazanie	Zapobieganie inwazyjnym zakażeniom grzybiczym u pacjentów z ostrą białaczką szpikową lub zespołem mielodysplastycznym otrzymujących chemioterapię mogącą powodować długotrwałą

Zapobieganie zakażeniom grzybiczym u pacjentów z ostrą białaczką szpikową lub zespołem mielodysplastycznym

	neutropenię i u których jest duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych.
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	200 mg (5 ml) trzy razy na dobę. W celu zwiększenia wchłaniania po podaniu doustnym i zapewnienia odpowiedniej dawki produktu leczniczego, każdą dawkę produktu Noxafil należy podawać podczas spożywania lub zaraz po spożyciu posiłku, a bo – u pacjentów nie tolerujących standardowych pokarmów – po podaniu preparatu odżywczego. Czas trwania leczenia należy dostosować do ustępowania neutropenii lub immunosupresji. U pacjentów z ostrą białaczką szpikową lub zespołem mielodysplastycznym profilaktyczne podawanie produktu Noxafil należy rozpocząć na kilka dni przed przewidywanym wystąpieniem neutropenii i kontynuować przez 7 dni od momentu, gdy liczba neutrofili przekroczy 500 komórek w mm ³ .
Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego	Leczenie następujących zakażeń grzybiczych u dorosłych: - inwazyjna aspergiloza oporna na amfoterycynę B lub itraconazol, lub w przypadku nietolerancji tych leków przez pacjenta; - fuzarioza oporna na amfoterycynę B lub w przypadku nietolerancji amfoterycyny B przez pacjenta; - chromoblastomikoza i grzybniań 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. Zapobieganie inwazyjnym zakażeniom grzybiczym u pacjentów po przeszczepieniu szpiku (ang. <i>hematopoietic stem cell transplant</i> - HSCT), którzy otrzymują duże dawki leków immunosupresyjnych z powodu choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi i u których jest duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych.
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Jednoczesne stosowanie alkaloidów sporyszu. 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 <i>torsade des pointes</i> . Jednoczesne podawanie leków z grupy inhibitorów reduktazy HMG-CoA - symwastatyny, lowastatyny i atorwastatyny.
Lek sierocy (TAK/NIE)	NIE

Dnia 20 października 2006 r. FDA zarejestrowała 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 zarejestrowała Noxafil w postaci tabletek o opóźnionym uwalnianiu, 100 mg we wskazaniach do stosowania takich samych jak w przypadku roztworu doustnego.

Źródło:

<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Overview&DrugName=NOXAFIL&CFID=23932949&CFTOKEN=f53190e902ec1810-DEC98916-A237-1027-1A35AD244F947A3C> (data dostępu 11.03.2014 r.)

2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 4. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	lek stosowany w ramach chemioterapii we wskazaniu określonym stanem klinicznym
Poziom odpłatności	bezpłatnie
Grupa limitowa	nowa grupa limitowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	brak

3. Ocena analizy klinicznej

3.1. Alternatywne technologie medyczne

3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

W przeglądzie przeprowadzonym w ramach analizy wnioskodawcy oraz w przeglądzie przeprowadzonym przez Agencję odnaleziono 8 rekomendacji klinicznych dotyczących profilaktyki przeciwgrzybiczej, zarówno u pacjentów z AML/MDS otrzymujących chemioterapię mogącą powodować długotrwałą neutropenię, jak i u pacjentów po przeszczepieniu szpiku, którzy otrzymują duże dawki leków immunosupresyjnych z powodu GVHD: NCCN 2013, ESCMID 2012, ECIL 2011, IDSA 2010, ASBMT 2009, GSHO 2009, Grupa Ekspertów z Nowej Zelandii (Slavin 2008a i Slavin 2008b).

W profilaktyce zakażeń grzybiczych (w tym inwazyjnych zakażeń grzybiczych) u pacjentów z AML/MDS rekomendowane jest (7 z 8 odnalezionych rekomendacji) zastosowanie pozakonazolu, worykonazolu, itraconazolu, flukonazolu oraz amfoterycyny B (wymieniany liposomalny aerosol amfoterycyny B). Rzadziej były wymieniane mikafungin i kaspofungin. Zwrócono także uwagę na znaczenie pozakonazolu w profilaktyce inwazyjnych infekcji *Aspergillus*.

Rekomendowano stosowanie terapii do czasu ustąpienia neutropenii.

Zapobieganie zakażeniom grzybiczym u pacjentów z ostrą białaczką szpikową lub zespołem mielodysplastycznym

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:</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 (50-400 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 doustnie, 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>
USA	IDSA 2010 <i>Infectious Diseases Society of America</i>	<p>Rekomendacja dotyczyła stosowania terapii przeciwmikrobiologicznej u pacjentów z neutropenią z nowotworem :</p> <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 allo-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 aspergilozy 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 – ang. „pre-engraftment”).

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		<p>Jakkolwiek, leki przeciwko pleśniom są rekomendowane u pacjentów ze 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.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 American Society for Blood and Marrow	<p>Rekomendacja dotyczyła profilaktyki kompl kacji infekcyjnych wśród pacjentów otrzymujących przeszczep komórek hematopoetycznych, w tym profilaktyki infekcji grzybiczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Flukonazol jest lekiem z wyboru w profilaktyce inwazyjnych kandydoz przed allo-HSCT. Flukonazol nie jest skuteczny przeciwko <i>C. Krusei</i> oraz <i>C. glabrata</i> (AI). • Mikafungin jest alternatywną technologią profilaktyczną (BI). Zastosowanie mikafunginu ogranicza konieczność podania dożylnego oraz koszty. • Roztwór doustny itrakonazolu wykazywał skuteczność w profilaktyce IZG, jednakże stosowanie tego leku jest ograniczone przez złą tolerancję leku oraz toksyczność (CI). • Pozakonazol oraz worykonazol są opcjami terapeutycznymi jeżeli wymagana jest aktywność przeciwko pleśniom. 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. (BI) <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 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 CI – dowody dotyczące skuteczności są niewystarczające do podparcia rekomendacji/dowody dotyczące skuteczności mogą nie przewyższać zdarzeń niepożądanych</p>
Niemcy	GSHO 2009 German Society for Haematology and Oncology	<p>Rekomendacja dotyczyła pierwotnej profilaktyki inwazyjnych zakażeń grzybiczych u pacjentów z nowotworami hematologicznymi.</p> <ul style="list-style-type: none"> • pozakonazol (w dawce 600 mg/dzień) jest rekomendowany w profilaktyce IZG oraz związanej z nią umieralności u pacjentów z AML/MDS lub u pacjentów poddanych allo-HSCT z GVHD (AI), • flukonazol (w dawce 400 mg/dzień) jest rekomendowany jedynie u pacjentów poddanych allo-HSCT do rozwinięcia się GVHD (AI), • flukonazol (w dawce 400 mg/dzień) nie jest rekomendowany jako profilaktyka u pacjentów z ostrymi białaczkami (CI), • nie wykazano skuteczności flukonazolu zastosowanego w dawkach poniżej 400 mg/dzień (EI), • nie odnaleziono wystarczających dowodów na poparcie rekomendowania itrakonazolu zarówno w kapsułkach doustnie, jak i w roztworze doustnym (CI), • profilaktyka z zastosowaniem pozakonazolu (w dawce 600 mg/dzień) jest rekomendowana do stosowania u pacjentów z AML/MDS, u których wystąpiła neutropenia wywołana chemioterapią (AI), • 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 kandydoz (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 dożylnego amfoterycyny B (deoksycholan) ze względu na profil toksyczności (EI), • nystatyna nie jest rekomendowana (EII),

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		<ul style="list-style-type: none"> • 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 doświadczonych niekontrolowanych;</p>
Australia i Nowa Zelandia	Grupa Ekspertów z Nowej Zelandii 2008 Slavin 2008a (Introduction to the updated Australian and New Zealand consensus guideline for the use of antifungal agents in the haematology/oncology setting)	<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, • 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
	- flukonazol 100 mg/dzień doustnie – aktywne wobec <i>Candida spp.</i> , narastająca oporność, - <i>Aspergillus spp</i> i inne grzybyce – brak profilaktyki	- flukonazol 100 mg/dzień doustnie – aktywne wobec <i>Candida spp.</i> , narastająca oporność, - brak aktywnego zapobiegania w stosunku do aspergilozy i innych grzybic	- flukonazol 100 mg/dzień doustnie – aktywne wobec <i>Candida spp.</i> , narastająca oporność, - brak profilaktyki wobec <i>Aspergillus spp</i> i in. gatunków grzybów	- 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	- 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)

W poniższej tabeli zaprezentowano interwencje refundowane we wnioskowanym wskazaniu. Zdecydowano się na prezentację najczęściej stosowanych substancji czynnych,

Tabela 7. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w danym wskazaniu

Lp.	Subst. 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]
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	Fluconazolium	Flucofast, 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		Flucofast, kaps., 50 mg	14 kaps. (2 blist.po 7 szt.)	5909990490523		20,68	27,07	23,42				15,36
3		Flucofast, kaps., 150 mg	1 kaps.	5909990490615		4,21	6,07	5,02				3,56
4		Flucofast, kaps. twarde, 100 mg	7 kaps. (blist.)	5909990662371		21,6	28,04	23,42				16,33
5		Flucofast, kaps. twarde, 100 mg	28 kaps. (4 blist.po 7 szt.)	5909990662388		90,18	106,9	93,68				60,06
6		Fluconazin, syrop, 5 mg/ml	150 ml (but)	5909991097219	110.2, Leki przeciwgrzybicze do stosowania doustnego - pochodne triazolu -	24,79	32,43	32,43				16,22

Zapobieganie zakażeniom grzybiczym u pacjentów z ostrą białaczką szpikową lub zespołem mielodysplastycznym

Lp.	Subst. 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]
					płynne postacie farmaceutyczne							
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 farmaceutyczne	24,79	32,43	32,43				16,22
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		brak		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				12,93	
22		Flumycon, kaps., 100 mg	7 kaps.	5909990356119	24,84	31,44	23,42				19,73	
23		Flumycon, kaps., 100 mg	28 kaps. (4 blist.po 7 szt.)	5909990356126	73,44	89,32	89,32			Leczenie profilaktyczne u pacjentów z zaburzeniami odporności lub chorobami rozrostowymi układu krwiotwórczego	44,66	

Zapobieganie zakażeniom grzybiczym u pacjentów z ostrą białaczką szpikową lub zespołem mielodysplastycznym

Lp.	Subst. 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]	
24		Flumycon, kaps., 50 mg	7 kaps. (blist.)	5909990652273	110.2, Leki przeciwgrzybicze do stosowania doustnego - pochodne triazolu - płynne postacie farmaceutyczne	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		28,08	36,32	35,13				brak	18,76
27		Flumycon, kaps., 150 mg	1 szt.	5909991034115		4,21	6,07	5,02				Leczenie profilaktyczne u pacjentów z zaburzeniami odporności lub chorobami rozrostowymi układu krwiotwórczego	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		Itraconazolium	Itragen, kaps. twarde, 100 mg	28 kaps.		5909990617463	110.1, Leki przeciwgrzybicze do stosowania doustnego - pochodne triazolu - stałe postacie farmaceutyczne	78,84					94,99
34	Itrax, kaps. twarde, 100 mg*		4 kaps.	5909990858255	10,8	15,04		13,38	brak	8,35			
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			

3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

W analizie wnioskodawcy jako komparatory dla pozakonazolu w zapobieganiu inwazyjnych zakażeń grzybiczych u pacjentów dorosłych z ostrą białaczką szpikową lub zespołem mielodysplastycznym otrzymujących chemioterapię mogącą powodować długotrwałą neutropenię i u których jest duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych wskazano [redacted] – flukonazol oraz itrakonazol.

Tabela 8. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
[redacted] – Flukonazol oraz Itrakonazol	<ul style="list-style-type: none"> • FLU/ITR obecnie są jedynymi finansowanymi ze środków publicznych w Polsce lekami we wnioskowanym wskazaniu. • Zgodnie z wytycznymi klinicznymi oraz rekomendacjami agencji HTA najczęściej zalecanymi opcjami terapeutycznymi we wnioskowanym wskazaniu są pozakonazol, [redacted], flukonazol oraz itrakonazol, przy czym [redacted] zdecydowanie mocniej zalecany jest w przypadku chorych po allo-HSCT z GVHD w porównaniu do AML/MDS. • [redacted] • Flukonazol ma zarejestrowane wnioskowane wskazanie. • Itrakonazol, pomimo braku wskazania rejestracyjnego, uznano za odpowiedni komparator dla POZ z 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 było 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 przeciwgrzybiczej po HSCT. Opis opracowań wtórnych zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 9. Opublikowane przeglądy systematyczne, oceniające efektywność kliniczną POZ 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 b bibliografii</p>	<p>Populacja: dorośli pacjenci z nowotworami hematologicznymi leczeni chemioterapią lub HSCT</p> <p>Interwencje: brak profilaktyki/placebo, FLU, ITR, mikafungin, 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, m kafunginę, 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 szp ku 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 lubterapią 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 z ostrą białaczką szpikową lub zespołem mielodysplastycznym

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 przeciwgrzybiczej na umieralność całkowitą jako pierwszorzędowy punkt końcowy, IZG i zdarzenia niepożądane 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.</p> <p>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), mediana wieku pacjentów w badaniach wynosiła 30-56 lat. Flukonazol był komparatorem w większości badań (13 z 20, 65%). Placebo było komparatorem w przypadku sześciu badań.</p> <p>Kluczowe wyniki i wnioski autorów przeglądu: zidentyfikowano 207 przypadków IZG spośród 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 (OR=0,29; 95% CI, 0,03-1,11; NNT=78) oraz zmniejszenia potrzeby empirycznego leczenia</p>

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
			<p>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 bazy 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.

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 wnioskodawcy dotyczącym analizowanego wskazania: profilaktyka IZG u chorych z AML/MDS.

Tabela 10. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	pacjenci z ostrą białaczką szpikową lub zespołem mielodysplastycznym otrzymujący chemioterapię mogącą powodować długotrwałą neutropenię i u których jest duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych.	<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 azjatycka) 	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". Do analizy mimo wszystko włączono badanie obejmujące pacjentów powyżej 13 r.ż.
Interwencja	pozakonazol w dowolnej dawce	-	Brak uwag
Komparatory	1) leki z grupy []: • flukonazol w dowolnej dawce • i/lub itrakonazol w dowolnej dawce	-	Brak uwag – uzasadniono wybór komparatorów.
Punkty końcowe	bez ograniczeń na etapie kryteriów włączenia	-	Brak uwag
Typ badań	• pierwotne kontrolowane badania kliniczne z randomizacją;	<ul style="list-style-type: none"> • badania kliniczne przeprowadzone bez randomizacji, • badania kliniczne przeprowadzone bez grupy 	Brak uwag

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
		kontrolnej, <ul style="list-style-type: none"> • 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>); 	
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 we wskazaniu dla populacji pacjentów z AML i MDS otrzymujących chemioterapię włączono jedno pierwotne badanie z randomizacją *Cornely 2007*, porównujące POZ z FLU/ITR.

Należy zaznaczyć, iż w kryteriach wykluczenia odnoszących się do populacji wnioskodawcy określił kryterium wykluczenia badań „niedotyczących osób dorosłych”. Badanie *Cornely 2007* natomiast obejmowało pacjentów powyżej 13 r.ż. (zakres wieku pacjentów włączonych do badania 13-82, średnia wieku i mediana wahały się w zależności od grupy w obrębie 50 lat). Opis badania znajduje się w poniższej tabeli.

Do głównej analizy w AKL wnioskodawcy nie włączono badania Shen 2013, opisano je natomiast w ramach dowodów dodatkowych. Badanie to porównywało POZ vs FLU w populacji pacjentów z AML/MDS z utrzymującą się neutropenią po chemioterapii i obejmowało wyłącznie populację azjatycką (Chiny). Było to badanie wielośrodkowe, randomizowane. Wnioskodawca zaznaczył, iż „*rasa azjatycka różni się od rasy białej pod względem metabolizmu różnych leków, co może być związane m.in. z innymi dawkami leków potrzebnymi 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 podparto publikacjami Yasuda 2008 oraz Belle 2008.

Tabela 11. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
Cornely 2007 (Cornely 2007, Cornely 2008) <u>Źródło finansowania:</u> Schering-Plough Research Institute	<ul style="list-style-type: none"> - wielośrodkowe, - międzynarodowe, - kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, - przeprowadzone bez zaślepienia, - wielośrodkowe: 89 ośrodków, Europa, Kanada, USA, Australia, - czas obserwacji: 12 tyg. (84 dni), - Jadad 2/5 pkt 	<ul style="list-style-type: none"> - POZ 200 mg 3xdz - FLU 400 mg 1xd/ITR 200 mg 2xdz • leki podawano w każdym cyklu chemioterapii po 24 godz. od ostatniej dawki antracykliny lub w tym samym dniu chemioterapii u pozostałych chorych • leki podawano do momentu wyrównania neutropenii, pełnej remisji, infekcji grzybiczej lub do 12. tyg. • pacjentów obserwowano 	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> • spodziewana lub potwierdzona przedłużająca się neutropenia (bezwzględna liczba neutrofilii $<500/\text{mm}^3$ [$0,5 \times 10^9/\text{l}$]) w momencie randomizacji lub spodziewana w ciągu 3 do 5 dni i trwająca co najmniej 7 dni) • w trakcie leczenia 1 rzutu lub pierwszego nawrotu ostrej białaczki szpikowej lub zespołu mielodysplastycznego • wiek ≥ 13 r.ż. • masa ciała > 34 kg • możliwości przyjmowania leków 	<u>Pierwszorzędowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> częstość potwierdzonych lub prawdopodobnych IZG w trakcie leczenia (okres od randomizacji do 7 dni po ostatniej dawce profilaktyki) <u>Drugorzędowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> • częstość aspergilozy • częstość IZG w ciągu 100 dni obserwacji • częstość sukcesów terapeutycznych • przeżycie całkowite

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
		przez 100 dni od randomizacji i przez 30 dni od ostatniej dawki leku	doustnie; ECOG<3 • wyniki badań laboratoryjnych w normie lub na poziomie akceptowalnym przez badacza <u>Kryteria wykluczenia:</u> • potwierdzone lub prawdopodobne zakażenie grzybicze w momencie włączenia do badania • stosowanie amfoterycyny B, flukonazolu lub itraconazolu w potwierdzonym lub prawdopodobnym inwazyjnym zakażeniu grzybiczym w ciągu ostatnich 30 dni • 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 (cymetydyna, ryfampicyna, karbamazepina, fenytoina, ryfabutyna, barbiturany i izoniazyd w ciągu ostatnich 24 godzin) • stosowanie alkaloidów pochodnych Vinca lub antracyklin w momencie rozpoczęcia badania • stosowanie badanych leków w ciągu ostatnich 30 dni • nadwrażliwość na leki z grupy azoli • niewydolność wątroby, niewydolność nerek, wydłużenie odcinka QT • inne istotne klinicznie schorzenia które mogą wpływać na wynik badania <u>Liczebność grup:</u> • POZ: 304 • FLU/ITR: 298	• przeżycie bez potwierzonego lub prawdopodobnego IZG • czas do zgonu niezależnie od przyczyny • czas do zgonu z powodu IZG • czas do IZG • czas do rozpoczęcia leczenia IZG <u>Bezpieczeństwo:</u> • zdarzenia niepożądane (ZN) w okresie od randomizacji do 30 dni od podanie ostatniej dawki leku

3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Do AKL wnioskodawcy we wskazaniu w populacji pacjentów z AML i MDS otrzymujących chemioterapię włączono jedno badanie *Cornely 2007*. Wnioskodawca ocenił jakość badania na 2 pkt na 5 pkt możliwych w skali Jadad. Badanie otrzymało punkty za randomizację chorych (brak opisu metody) oraz za opis pacjentów, którzy nie ukończyli badania. Krytyczna ocena badania wynikała z braku podwójnego zaślepienia próby – zaślepieni byli tylko badacze.

Charakterystyka populacji: wiek chorych w badaniu *Cornely 2007* wyniósł ok. 50 lat (brak jest informacji o liczbie chorych poniżej 18 r.ż.). Odsetek rasy białej wyniósł 75%. Ok. 14% chorych miało rozpoznane MDS, a pozostali AML (72% nowe rozpoznanie, 13% nawrót choroby).

Należy zaznaczyć, że w badaniu *Cornely 2007* znaczna większość pacjentów (N=240, 80% pacjentów z grupy FLU/ITR) otrzymywała flukonazol natomiast itraconazol był stosowany jedynie u 20% pacjentów z grupy kontrolnej (N=58). Przy interpretacji wyników dotyczących profilaktyki IZG, a w szczególności zakażeń *Aspergillus spp* należy mieć na uwadze, iż FLU nie wykazuje aktywności wobec aspergiloz. Dowodzą tego wyniki przeglądu Ziakas 2014, gdzie 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).

3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

W analizie klinicznej wnioskodawcy we wskazaniu profilaktyka IZG u pacjentów z AML i MDS poddanych chemioterapii wnioskodawca przeprowadził [REDAKTOWANE] z FLU/ITR i przedstawił wyniki jednego badania – *Cornely 2007*.

Ograniczenia AKL wskazane przez wnioskodawcę, które odnosiły się do analizowanego w niniejszym opracowaniu wskazania – profilaktyka IZG u pacjentów z AML i MDS poddanych chemioterapii:

- Pozakonazol w porównaniu z flukonazolem/ittrakonazolem w populacji chorych z ostrą białaczką szpikową lub zespołem mielodysplastycznym otrzymujących chemioterapię mogącą powodować długotrwałą neutropenię i u których jest duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych analizowano w oparciu o badanie *Cornely 2007*, które obejmowało chorych w trakcie leczenia I rzutu lub pierwszego nawrotu ostrej białaczki szpikowej lub zespołu mielodysplastycznego, ze spodziewaną lub potwierdzoną przedłużającą się neutropenią. Przyjęto, że populacja analizowana w badaniu odpowiada wnioskowanemu wskazaniu.
- W analizie analizowano łącznie flukonazol i ittrakonazol, tj. leki z grupy [REDAKTOWANE], zakładając brak istotnych różnic w skuteczności i bezpieczeństwie tych leków.
- Badanie zakwalifikowane do przeglądu systematycznego charakteryzowało się umiarkowanie wysoką jakością – 2 pkt. w skali Jadad (krytyczna ocena badania wynikała z braku szczegółowego opisu metody randomizacji oraz z braku zastosowania metody podwójnie ślepej próby). Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa pozakonazolu w porównaniu z [REDAKTOWANE] przeprowadzono w oparciu o pojedyncze badanie.
- Włączone do analizy badanie obejmowało również chorych poniżej 18 r.ż.
- Należy zauważyć, że w badaniu dla pozakonazolu nie oceniano jakości życia pacjentów.

3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

Skuteczność stosowania pozakonazolu w profilaktyce inwazyjnych zakażeń grzybiczych u chorych z AML lub MDS w porównaniu do FLU i/lub ITR w analizie wnioskodawcy analizowano w oparciu o badanie *Cornely 2007*.

Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

Tabela 12. Wyniki analizy skuteczności POZ vs FLU/ITR na podstawie badania *Cornely 2007-* potwierdzone lub prawdopodobne IZG.

Punkt końcowy					RR (95% CI)	p	RD (95% CI)	p	NNT (95% CI)
	POZ (N=304)	FLU/ITR (N=298)	FLU (N=240)	ITR (N=58)					
Potwierdzone lub prawdopodobne IZG w okresie 100 dni od randomizacji [^] n (%)	14 (5)	33 (11)	-	-	0,42 [0,23, 0,76]	0,004	-0,06 [-0,11, -0,02]	0,003	16 [10; 46]
Potwierdzone lub prawdopodobne IZG w okresie leczenia*, n (%)	7 (2)	25 (8)	19 (8)	6 (10)	0,27 [0,12, 0,62]	0,02	-0,06 [-0,10, -0,03]	0,0008	17 [11; 40]
Potwierdzone lub prawdopodobne IZG w okresie leczenia*, n (%) – Pleśń - Inwazyjna Aspergiloza									
Łącznie	2 (1)	20 (7)	15 (6)	5 (9)	0,10 [0,02, 0,42]	0,02	-0,06 [-0,09, -0,03]	<0,0001	17 [12; 33]
<i>A. fumigatus</i> #	0 (0)	2 (1)	1	1	0,20 [0,01; 4,07]	0,29	-0,01 [-0,02; 0,00]	0,24	na
<i>A. flavus</i> #	0 (0)	2 (1)	2	0	0,20 [0,01; 4,07]	0,29	-0,01 [-0,02; 0,00]	0,24	na
Inne**#	2 (1)	16 (5)	12	4	0,12 [0,03; 0,53]	0,005	-0,05 [-0,07; -0,02]	0,007	22 [13; 45]
Potwierdzone lub prawdopodobne IZG w okresie leczenia*, n (%) – Pleśń - Inne									
Gatunki <i>Rhizopus</i> #	0 (0)	1 (<1)	1	0	0,33 [0,01; 7,99]	0,49	-0,00 [-0,01; 0,01]	0,47	na
<i>Pseudallescheria boydii</i> #	0 (0)	1 (<1)	1	0	0,33 [0,01; 7,99]	0,49	-0,00 [-0,01; 0,01]	0,47	na
Inne pleśń, niespecyficzne	1 (<1)	0 (0)	0	0	2,94 [0,12; 71,91]	0,51	0,003 [-0,01; 0,01]	0,78	na
Potwierdzone lub prawdopodobne IZG w okresie leczenia*, n (%) – Drożdżaki, inwazyjna kandydozy									
Łącznie	3 (1) [#]	2 (<1) ^{##}	2	0	1,47 [0,25; 8,74]	0,67	0,003 [-0,01; 0,02]	0,67	na
Potwierdzone lub prawdopodobne IZG w okresie leczenia*, n (%) – <i>Pneumocystis jirovecii</i>									
<i>Pneumocystis jirovecii</i> #	1 (<1)	1 (<1)	0	1	0,98 [0,06; 15,60]	0,99	-0,00 [-0,01; 0,01]	0,99	na
Potwierdzone lub prawdopodobne IZG w okresie leczenia*, n (%) – inne oceniane podgrupy									
Łącznie (<i>Pneumocystis jirovecii</i> , gatunku <i>Rhizopus</i> , <i>Pseudallescheria boydii</i>)	1	3	2	1	0,33 [0,03; 3,12]	0,33	-0,01 [-0,02; 0,01]	0,31	na

A. – *Aspergillus*;[^] zgodnie z analizą Kaplana-Meiera w odniesieniu do czasu do IZG w okresie 100 dni od randomizacji wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść POZ w porównaniu z FLU/ITR (p=0,003; brak szczegółowych danych);

* tj. czas od randomizacji do 7 dni od podania ostatniej dawki leku;

** spełnienie mikrobiologicznych warunków rozpoznania aspergilozy; # *Candida glabrata* (2 przypadki), *C. tropicalis* (1 przypadek), ## *C. krusei*/*C. parapsilosis* (1 przypadek), *Candida glabrata* (1 przypadek).

#Obliczenia własne Agencji

Dodatkowo w badaniu oceniano czas do wystąpienia IZG. Wyniósł on w grupach POZ i FLU/ITR odpowiednio 41±26 oraz 25±26 dni. Czas do wystąpienia IZG był istotnie statystycznie dłuższy w grupie POZ niż FLU/ITR: MD=16,00 [95%CI: 11,85, 20,15], p<0,00001. Zgodnie z analizą Kaplana-Meiera w

odniesieniu do czasu do IZG w okresie 100 dni od randomizacji wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść POZ w porównaniu z FLU/ITR ($p=0,003$).

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

- potwierdzonych lub prawdopodobnych IZG łącznie w okresie 100 dni od randomizacji: RR=0,42 [0,23, 0,76], $p=0,004$; RD= -0,06 [-0,11, -0,02], $p=0,003$, NNT=16 [10; 46];
- potwierdzonych lub prawdopodobnych IZG łącznie w okresie leczenia: RR=0,27 [0,12; 0,62], $p=0,02$; RD= -0,06 [-0,10; -0,03], $p=0,0008$, NNT=17 [11; 40];
- potwierdzonych lub prawdopodobnych IZG w okresie leczenia dla inwazyjnej aspergilozy łącznie: RR=0,10 [0,02; 0,42], $p=0,02$; RD= -0,06 [-0,09; -0,03], $p<0,0001$, NNT=17 [12; 33];
- prawdopodobnych IZG – innych inwazyjnych aspergiloz: RR=0,12 [0,03; 0,53], $p=0,005$; RD= -0,05 [-0,07; -0,02], $p=0,007$, NNT=22 [13; 45];

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy POZ i [redacted] odnośnie częstości występowania zakażenia:

- *A. fumigatus*,
- *A. flavus*,
- gatunkami *Rhizopus*,
- *Pseudallescheria boydii*,
- innymi pleśniami niespecyficznymi,
- drożdżakami (inwazyjnych kandydoz),
- *Pneumocystis jirovecii*,
- *Pneumocystis jirovecii*, gatunkami *Rhizopus*, *Pseudallescheria boydii* łącznie.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki porównania POZ vs FLU/ITR dla pozostałych punktów końcowych.

Tabela 13. Wyniki analizy skuteczności POZ vs FLU/ITR na podstawie badania Cornely 2007- pozostałe punkty końcowe.

Punkt końcowy	[redacted]	[redacted]	RR (95% CI)	p	RD (95% CI)	p	NNT (95% CI)
	POZ (N=304)	FLU/ITR (N=298)					
sukces kliniczny*	195 (64)	160 (54)	1,19 [1,04, 1,37]	0,01	0,10 [0,03, 0,18]	0,009	10 [38; 6]
niepowodzenie terapii**	109 (36)	138 (46)	0,77 [0,64, 0,94]	0,01	-0,10 [-0,18, -0,03]	0,009	10 [6; 38]
stosowanie empirycznej terapii przeciwgrzybiczej [^]	81 (27%)	112 (38%)	0,71 [0,56, 0,90]	0,004	-0,11 [-0,18, -0,04]	0,004	10 [6; 29]
przerwanie leczenia	145 (48%)	173 (58%)	0,82 [0,71, 0,96]	0,01	-0,10 [-0,18, -0,02]	0,01	10 [6; 42]
zgony w trakcie badania [#]	49 (16%)	67 (22%)	0,72 [0,51, 0,997]	0,049	-0,06 [-0,13, -0,001]	0,047	16 [8; 1 321]
zgony w okresie 100 dni	44 (14%)	64 (21%)	0,67 [0,48, 0,96]	0,03	-0,07 [-0,13, -0,01]	0,02	15 [8; 113]
Powody niepowodzenia terapii							
potwierdzone lub prawdopodobne IZG	7 (2)	25 (8)	0,27 [0,12, 0,62]	0,002	-0,06 [-0,10, -0,03]	0,0008	17 [11; 40]
stosowanie leków przeciwgrzybiczych***	68 (22)	101 (34)	0,66 [0,51, 0,86]	0,002	-0,12 [-0,19, -0,04]	0,002	9 [6; 23]
przerwanie badania z powodu ZN	25 (8)	25 (8)	0,98 [0,58, 1,67]	0,94	-0,002 [-0,05, 0,04]	0,94	na
stosowanie leków dożylnie****	6 (2)	12 (4)	0,49 [0,19, 1,29]	0,15	-0,02 [-0,05, 0,01]	0,14	na
przerwanie badania [#]	8 (3)	1 (<1)	7,84 [0,99, 62,32]	0,051	0,02 [0,004, 0,04]	0,02	44 [21; 217]

* zdefiniowany jako różnica względem niepowodzenia terapii;

** w tym chorzy, którzy nie otrzymali leczenia (7 chorych w grupie POZ i 6 w grupie FLU/ITR);

*** przez ≥ 4 dni z powodu podejrzenia IZG;

**** przez ≥ 4 kolejne dni lub 10 dni łączenie w trakcie leczenia;

w tym w grupie POZ: 5 (2%) z powodu IZG, 20 (7%) z powodu chorób współistniejących oraz 24 (8%) z powodu powikłań białaczki. W grupie FLU/ITR: 16 (5%) z powodu IZG, 30 (10%) z powodu chorób współistniejących oraz 21 (7%) z powodu powikłań białaczki.

z jakiegokolwiek powodu i utrata z obserwacji.

^ w trakcie badania

Na podstawie wyników badania *Cornely 2007* dla porównania POZ vs FLU/ITR wykazano istotne statystycznie:

- zwiększenie częstości wystąpienia sukcesu klinicznego (zdefiniowanego jako różnica względem niepowodzenia terapii) RR=1,19 [1,04, 1,37], p=0,01; RD=0,10 [0,03, 0,18], p=0,009, NNT=10 [38; 6];
- zmniejszenia częstości występowania niepowodzenia terapii RR=0,77 [0,64, 0,94], p=0,01; RD=-0,10 [-0,18, -0,03], p=0,009, NNT=10 [6; 38];
- zmniejszenia częstości stosowania empirycznej terapii przeciwgrzybiczej RR=0,71 [0,56, 0,90], p=0,004; RD=-0,11 [-0,18, -0,04], p=0,004, NNT=10 [6; 29];
- zmniejszenia częstości przerwania leczenia RR=0,82 [0,71, 0,96], p=0,01; RD=-0,10 [-0,18, -0,02], p=0,01, NNT=10 [6; 42];
- zmniejszenia częstości występowania zgonów w trakcie badania RR=0,72 [0,51, 0,997], p=0,049; RD=-0,06 [-0,13, -0,001], p=0,047, NNT=16 [8; 1 321];
- zmniejszenia częstości występowania zgonów w okresie 100 dni RR=0,67 [0,48, 0,96], p=0,03; RD=-0,07 [-0,13, -0,01], p=0,02, NNT=15 [8; 113].

Wśród powodów niepowodzenia terapii wymieniono IS rzadziej występujące w grupie POZ vs FLU/ITR:

- stosowanie leków przeciwgrzybiczych przez ≥ 4 dni z powodu podejrzenia IZG (RR=0,66 [0,51, 0,86], p=0,002; RD=-0,12 [-0,19, -0,04], p=0,002, NNT=9 [6; 23]);
- przerwanie badania z jakiegokolwiek powodu i utrata z obserwacji (RR=7,84 [0,99, 62,32], p=0,051; RD=0,02 [0,004, 0,04], p=0,02, NNT=44 [21; 217]);
- potwierdzone lub prawdopodobne IZG (RR=0,27 [0,12, 0,62], p=0,002; RD=-0,06 [-0,10, -0,03], p=0,0008, NNT=17 [11; 40]);

oraz nieistotne statystycznie:

- stosowanie leków dożylnie;
- przerwanie badania z powodu ZN.

3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania pozakonazolu w profilaktyce inwazyjnych zakażeń grzybiczych u chorych z AML i MDS otrzymujących chemioterapię mogącą powodować długotrwałą neutropenię w porównaniu do [redacted] w analizie wnioskodawcy oceniono w oparciu o badanie *Cornely 2007*. W badaniu tym zdarzenia niepożądane raportowano w okresie od randomizacji do 30 dni od podania ostatniej dawki leku. W analizie wnioskodawcy analizowano zdarzenia niepożądane występujące u >3% pacjentów.

Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

Tabela 14. Wyniki analizy bezpieczeństwa POZ vs FLU/ITR na podstawie badania *Cornely 2007*

Punkt końcowy	[redacted]				RR (95% CI)	p	RD (95% CI)	p	NNH / NNT (95% CI)
	POZ (N=304)	FLU/ITR (N=298)	FLU (N=240)	ITR (N=58)					
Ciężkie zdarzenia niepożądane możliwe lub prawdopodobnie związane z leczeniem >3% w grupie									
ciężkie ZN łącznie	159 (52)	175 (59)	143 (60)	32 (55)	0,89 [0,77, 1,03]	0,11	-0,06 [-0,14, 0,02]	0,11	na
trombocytopenia	46 (15)	52 (17)	43 (18)	9 (16)	0,87 [0,60, 1,25]	0,44	-0,02 [-0,08, 0,04]	0,44	na

Zapobieganie zakażeniom grzybiczym u pacjentów z ostrą białaczką szpikową lub zespołem mielodysplastycznym

Punkt końcowy					RR (95% CI)	p	RD (95% CI)	p	NNH / NNT (95% CI)
	POZ (N=304)	FLU/ITR (N=298)	FLU (N=240)	ITR (N=58)					
gorączka neutropeniczna	29 (10)	36 (12)	32 (13)	4 (7)	0,79 [0,50, 1,25]	0,32	-0,03 [-0,08, 0,02]	0,32	na
niedokrwistość	25 (8)	15 (5)	11 (5)	4 (7)	1,63 [0,88, 3,04]	0,12	0,03 [-0,01, 0,07]	0,11	na
gorączka	23 (8)	31 (10)	22 (9)	9 (16)	0,73 [0,43, 1,22]	0,23	-0,03 [-0,07, 0,02]	0,22	na
neutropenia	22 (7)	23 (8)	18 (8)	5 (9)	0,94 [0,53, 1,65]	0,82	-0,005 [-0,05, 0,04]	0,82	na
krwotok z przewodu pokarmowego	8 (3)	3 (1)	2 (1)	1 (2)	2,61 [0,70, 9,76]	0,15	0,02 [-0,01, 0,04]	0,13	na
bakteriemia	16 (5)	22 (7)	18 (8)	4 (7)	0,71 [0,38, 1,33]	0,29	-0,02 [-0,06, 0,02]	0,29	na
hipotensja	10 (3)	21 (7)	17 (7)	4 (7)	0,47 [0,22, 0,97]	0,04	-0,04 [-0,07, -0,002]	0,04	27 (14-426)*
posocznica	15 (5)	25 (8)	20 (8)	5 (9)	0,59 [0,32, 1,09]	0,09	-0,03 [-0,07, 0,01]	0,09	na
wstrząs septyczny	14 (5)	17 (6)	12 (5)	5 (9)	0,81 [0,41, 1,61]	0,54	-0,01 [-0,05, 0,02]	0,54	na
zaostrzenia AML	11 (4)	12 (4)	10 (4)	2 (3)	0,90 [0,40, 2,00]	0,79	-0,004 [-0,03, 0,03]	0,79	na
krwotok z dróg rodnych	4 (3)	1 (1)	1 (1)	0	3,78 [0,43, 33,41]	0,23	0,02 [-0,01, 0,05]	0,19	na
białaczka	8 (3)	3 (1)	3 (1)	0	2,61 [0,70, 9,76]	0,15	0,02 [-0,01, 0,04]	0,13	na
niewydolność oddechowa	8 (3)	18 (6)	16 (7)	2 (3)	0,44 [0,19, 0,99]	0,05	-0,03 [-0,07, -0,002]	0,04	30 (15-594)*
obrzęk płuc	7 (2)	8 (3)	7 (3)	1 (2)	0,86 [0,32, 2,34]	0,76	-0,004 [-0,03, 0,02]	0,76	na
leukopenia	6 (2)	8 (3)	6 (3)	2 (3)	0,74 [0,26, 2,09]	0,58	-0,01 [-0,03, 0,02]	0,56	na
zapalenie płuc	6 (2)	14 (5)	12 (5)	2 (3)	0,42 [0,16, 1,08]	0,07	-0,03 [-0,06, 0,001]	0,06	na
hipoksja	4 (1)	8 (3)	4 (2)	4 (7)	0,49 [0,15, 1,61]	0,24	-0,01 [-0,04, 0,01]	0,23	na
Zdarzenia niepożądane możliwe lub prawdopodobnie związane z leczeniem >3% w grupie									
ZN łącznie	102 (34)	101 (34)	71 (30)	30 (52)	0,99 [0,79, 1,24]	0,93	-0,003 [-0,08, 0,07]	0,93	na
nudności	22 (7)	25 (8)	17 (7)	8 (14)	0,86 [0,50, 1,50]	0,60	-0,01 [-0,05, 0,03]	0,60	na
biegunka	20 (7)	21 (7)	12 (5)	8 (16)	0,93 [0,52, 1,69]	0,82	-0,005 [-0,04, 0,04]	0,82	na
wymioty	14 (5)	20 (7)	14 (6)	6 (10)	0,69 [0,35, 1,33]	0,27	-0,02 [-0,06, 0,02]	0,26	na

Punkt końcowy					RR (95% CI)	p	RD (95% CI)	p	NNH / NNT (95% CI)
	POZ (N=304)	FLU/ITR (N=298)	FLU (N=240)	ITR (N=58)					
wydłużenie QT/QTc	12 (4)	9 (3)	5 (2)	4 (7)	1,31 [0,56, 3,06]	0,54	0,01 [-0,02, 0,04]	0,53	na
ból brzucha	9 (3)	9 (3)	8 (3)	1 (2)	0,98 [0,39, 2,44]	0,97	-0,001 [-0,03, 0,03]	0,97	na
hipokalemia	9 (3)	6 (2)	5 (2)	1 (2)	1,47 [0,53, 4,08]	0,46	0,01 [-0,02, 0,03]	0,46	na
wysypka	9 (3)	11 (4)	10 (4)	1 (2)	0,80 [0,34, 1,91]	0,62	-0,01 [-0,04, 0,02]	0,62	na
bilirubinemia	7 (2)	8 (3)	5 (2)	3 (5)	0,86 [0,32, 2,34]	0,76	-0,004 [-0,03, 0,02]	0,76	na

*obliczenia własne Agencji

Na podstawie wyników badania *Cornely 2007* wykazano, iż dla porównania POZ vs (FLU/ITR) wystąpiło istotne statystycznie zmniejszenie częstości występowania hipotensji (RR=0,47 [95%CI: 0,22 - 0,97], p=0,04; RD=-0,04 [95%CI: -0,07; -0,002], p=0,04, NNT=27(14-426) oraz niewydolności oddechowej (RR=0,44 [95%CI: 0,19; 0,99], p=0,046; RD=-0,03 [95%CI: -0,07; -0,002], p=0,04, NNT=30 (15-594)).

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic dla porównania POZ vs (FLU/ITR) w częstości występowania następujących zdarzeń niepożądanych:

- ciężkie ZN możliwe lub prawdopodobnie związane z leczeniem łącznie,
- trombocytopenia,
- gorączka neutropeniczna,
- niedokrwistość,
- gorączka,
- neutropenia,
- krwotok z przewodu pokarmowego,
- bakteremia,
- posocznica,
- wstrząs septyczny,
- zaostrzenia AML,
- krwotok z dróg rodnych,
- białaczka,
- obrzęk płuc,
- leukopenia,
- zapalenie płuc,
- hipoksja,
- możliwe lub prawdopodobnie związane z leczeniem ZN łącznie,
- nudności,
- biegunka,
- wymioty,
- wydłużenie QT/QTc,
- ból brzucha,
- hipokalemia,
- wysypka,
- bilirubinemia.

3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

ChPL Noxafil

Jak wynika z ChPL Noxafil do najczęściej występujących działań niepożądanych leku należą: nudności, wymioty, biegunka, gorączka i wzrost stężenia bilirubiny.

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 bilirubiny, zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej, zwiększona aktywność GGTP), podwyższona temperatura ciała (gorączka), astenia, uczucie zmęczenia

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

Skuteczność kliniczna

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

Jako główne ograniczenia analizy klinicznej wnioskodawca uznał:

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

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

- potwierdzonych lub prawdopodobnych IZG łącznie w okresie 100 dni od randomizacji: RR=0,42 [0,23, 0,76], p=0,004; RD= -0,06 [-0,11, -0,02], p=0,003, NNT=16 [10; 46];
- potwierdzonych lub prawdopodobnych IZG łącznie w okresie leczenia: RR=0,27 [0,12; 0,62], p=0,02; RD= -0,06 [-0,10; -0,03], p=0,0008, NNT=17 [11; 40];
- potwierdzonych lub prawdopodobnych IZG w okresie leczenia dla inwazyjnej aspergilozy łącznie: RR=0,10 [0,02; 0,42], p=0,02; RD= -0,06 [-0,09; -0,03], p<0,0001, NNT=17 [12; 33];
- prawdopodobnych IZG – innych inwazyjnych aspergiloz: RR=0,12 [0,03; 0,53], p=0,005; RD= -0,05 [-0,07; -0,02], p=0,007, NNT=22 [13; 45];

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy POZ i [redacted] odnośnie częstości występowania zakażenia:

- *A. fumigatus*,
- *A. flavus*,
- gatunkami *Rhizopus*,
- *Pseudallescheria boydii*,
- innymi pleśniami niespecyficznymi,
- drożdżakami (inwazyjnych kandydoz),
- *Pneumocystis jirovecii*,
- *Pneumocystis jirovecii*, gatunkami *Rhizopus*, *Pseudallescheria boydii* łącznie.

Dodatkowo, na podstawie wyników badania Cornely 2007 dla porównania POZ vs FLU/ITR wykazano istotne statystycznie:

- zwiększenie częstości wystąpienia sukcesu klinicznego (zdefiniowanego jako różnica względem niepowodzenia terapii) RR=1,19 [1,04, 1,37], p=0,01; RD=0,10 [0,03, 0,18], p=0,009, NNT=10 [38; 6];
- zmniejszenia częstości występowania niepowodzenia terapii RR=0,77 [0,64, 0,94], p=0,01; RD=-0,10 [-0,18, -0,03], p=0,009, NNT=10 [6; 38];
- zmniejszenia częstości stosowanie empirycznej terapii przeciwgrzybiczej RR=0,71 [0,56, 0,90], p=0,004; RD=-0,11 [-0,18, -0,04], p=0,004, NNT=10 [6; 29];
- zmniejszenia częstości przerwania leczenia RR=0,82 [0,71, 0,96], p=0,01; RD=-0,10 [-0,18, -0,02], p=0,01, NNT=10 [6; 42];

- zmniejszenia częstości występowania zgonów w trakcie badania RR=0,72 [0,51, 0,997], p=0,049; RD= -0,06 [-0,13, -0,001], p=0,047, NNT=16 [8; 1 321];
- zmniejszenia częstości występowania zgonów w okresie 100 dni RR=0,67 [0,48, 0,96], p=0,03; RD= -0,07 [-0,13, -0,01], p=0,02, NNT=15 [8; 113].

Wśród powodów niepowodzenia terapii wymieniono IS rzadziej występujące w grupie POZ vs FLU/ITR:

- stosowanie leków przeciwgrzybiczych przez ≥ 4 dni z powodu podejrzenia IZG (RR=0,66 [0,51, 0,86], p=0,002; RD=-0,12 [-0,19, -0,04], p=0,002, NNT=9 [6; 23]);
- przerwanie badania z jakiegokolwiek powodu i utrata z obserwacji (RR=7,84 [0,99, 62,32], p=0,051; RD=0,02 [0,004, 0,04], p=0,02, NNT=44 [21; 217]);
- potwierdzone lub prawdopodobne IZG (RR=0,27 [0,12, 0,62], p=0,002; RD=-0,06 [-0,10, -0,03], p=0,0008, NNT=17 [11; 40]);

oraz nieistotne statystycznie:

- stosowanie leków dożylnie;
- przerwanie badania z powodu ZN.

Bezpieczeństwo stosowania

Bezpieczeństwo stosowania pozakonazolu w profilaktyce inwazyjnych zakażeń grzybiczych u chorych z AML i MDS otrzymujących chemioterapię mogącą powodować długotrwałą neutropenię w porównaniu do [redacted] w analizie wnioskodawcy oceniono w oparciu o badanie *Cornely 2007*. W badaniu tym zdarzenia niepożądane raportowano w okresie od randomizacji do 30 dni od podania ostatniej dawki leku. W analizie wnioskodawcy analizowano zdarzenia niepożądane występujące u >3% pacjentów.

Na podstawie wyników badania *Cornely 2007* wykazano, iż dla porównania POZ vs [redacted] (FLU/ITR) wystąpiło istotne statystycznie zmniejszenie częstości występowania hipotensji (RR=0,47 [95%CI: 0,22 - 0,97], p=0,04; RD=-0,04 [95%CI: -0,07; -0,002], p=0,04, NNT=27(14-426) oraz niewydolności oddechowej (RR=0,44 [95%CI: 0,19; 0,99], p=0,046; RD=-0,03 [95%CI: -0,07; -0,002], p=0,04, NNT=30 (15-594)).

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic dla porównania POZ vs [redacted] (FLU/ITR) w częstości występowania następujących zdarzeń niepożądanych: ciężkie ZN możliwe lub prawdopodobnie związane z leczeniem łącznie, trombocytopenia, gorączka neutropeniczna, niedokrwistość, gorączka, neutropenia, krwotok z przewodu pokarmowego, bakteriemia, posocznica, wstrząs septyczny, zaostrzenia AML, krwotok z dróg rodnych, białaczka, obrzęk płuc, leukopenia, zapalenie płuc, hipoksja, możliwe lub prawdopodobnie związane z leczeniem ZN łącznie, nudności, biegunka, wymioty, wydłużenie QT/QTc, ból brzucha, hipokalemia, wysypka, bilirubinemia.

W ChPL nie wymieniono działań niepożądanych występujących bardzo często ($\geq 1/10$).

Do często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) występujących działań niepożądanych należą: neutropenia, zaburzenia elektrolitowe, 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 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.

4. Ocena analizy ekonomicznej

4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

W analizie wnioskodawcy przeprowadzono przegląd opublikowanych analiz ekonomicznych oceniających opłacalność profilaktyki inwazyjnych zakażeń grzybiczych u chorych z AML/MDS i towarzyszącą neutropenią. Przeszukano następujące elektroniczne bazy danych: PubMed, EMBASE, the Cochrane Library, the Center for Reviews and Dissemination (CRD) oraz Cost-effectiveness Analysis Registry (CEAR) z datą odciążenia 16 października 2013 r.



Tabela 15. Opublikowane analizy ekonomiczne

Badanie	Kraj/waluta/warunki	Porównania	Metodyka	Wyniki/Wnioski
Athanasakis 2013 <u>Źródła finansowania:</u> MSD Hellas	Grecja, EUR	POZ vs FLU/ITR	- perspektywa płatnika publicznego, -model NEUTROPENIA	Różnica IZG: 0,06 Różnica LYG: 0,016 Różnica kosztów: -444 ICER koszty/IZG: 6455 ICER koszty/LYG: 24196 Wnioski: POZ kosztowo-efektywny,
Tahami Monfared 2012 <u>Źródła finansowania:</u> Schering-Plough Canada Inc.	Kanada, CAD	POZ vs FLU/ITR	- perspektywa płatnika publicznego, -model NEUTROPENIA	Różnica IZG: 0,06 Różnica LYG: 0,09 Różnica kosztów: -444 ICER koszty/IZG: D ICER koszty/LYG: D Wnioski: POZ kosztowo-efektywny, dominuje
Grau 2012 <u>Źródła finansowania:</u> Schering-Plough	Hiszpania, EUR	POZ vs FLU/ITR	- perspektywa płatnika publicznego, -model NEUTROPENIA	Różnica IZG: 0,06 Różnica LYG: 0,09 Różnica kosztów: -1 807 ICER koszty/IZG: D ICER koszty/LYG: D Wnioski: POZ kosztowo-efektywny, dominuje
Dranitsaris 2011 <u>Źródła finansowania:</u> Merck Canada Inc.	Kanada, CAD	POZ vs FLU/ITR	- perspektywa płatnika publicznego, -model NEUTROPENIA	Różnica LYG: 0,01 Różnica kosztów: -4259 (FLU)/-4044 (ITR) ICER koszty/LYG: D Wnioski: POZ kosztowo-efektywny, dominuje
Michallet 2011 <u>Źródła finansowania:</u> Schering-Plough	Francja, EUR	POZ vs FLU/ITR	- perspektywa płatnika publicznego, -model NEUTROPENIA	Różnica LYG: 0,02 Różnica kosztów: -859 ICER koszty/LYG: D Wnioski: POZ kosztowo-efektywny, dominuje
Greiner 2010 <u>Źródła finansowania:</u> Essex Chemie AG, Szwajcaria	Szwajcaria, CHF	POZ vs FLU/ITR	- perspektywa płatnika publicznego, -model NEUTROPENIA	Różnica IZG: 0,06 Różnica LYG: 0,016 Różnica kosztów: - 1 118 ICER koszty/IZG: D ICER koszty/LYG: D Wnioski: POZ kosztowo-efektywny, dominuje
O'Sullivan 2009 <u>Źródła finansowania:</u> Schering-Plough Corp., Kenilworth, NJ, USA	USA, USD	POZ vs FLU/ITR	- perspektywa płatnika publicznego, -model NEUTROPENIA	Różnica IZG: 0,06 Różnica LYG: 0,07 Różnica kosztów: -600 ICER koszty/IZG: D ICER koszty/LYG: D Wnioski: POZ kosztowo-efektywny, dominuje
Stam 2008 <u>Źródła finansowania:</u> Schering-Plough Corporation	Holandia, EUR	POZ vs FLU/ITR	- perspektywa płatnika publicznego, - użyteczności Dalzeil 2004/5 -model NEUTROPENIA	Różnica IZG: 0,06 Różnica LYG: 0,10 Różnica QALY: 0,08 Różnica kosztów: -183 ICER koszty/IZG: D ICER koszty/LYG: D ICUR koszty/QALY: D Wnioski: POZ kosztowo-efektywny, dominuje

Badanie	Kraj/waluta/warunki	Porównania	Metodyka	Wyniki/Wnioski
Heng 2013 <u>Źródła finansowania:</u> wewnętrzne finansowanie	Australia, AUD	POZ vs FLU POZ vs WOR	-perspektywa szpitala, -horyzont czasowy badania, -populacja – AML (I konsolidacja), -model drzewa decyzyjnego,	Różnica kosztów POZ vs FLU: 8419* Różnica kosztów POZ vs WOR: 4 736* Różnica wyników zdrowotnych: brak ICER: brak Wnioski: POZ jest mniej korzystny w porównaniu do FLU oraz WOR
Al-Badriyeh 2010 <u>Źródła finansowania:</u> wewnętrzne finansowanie	Australia, AUD	POZ vs WOR	-perspektywa szpitala, -horyzont czasowy badania, -populacja – AML, -model drzewa decyzyjnego,	Różnica kosztów: -17458* Różnica wyników zdrowotnych: brak ICER: brak Wnioski: POZ jest bardziej korzystny w porównaniu do WOR
Collins 2008 <u>Źródła finansowania:</u> brak informacji o źródłach finansowania, autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów	USA, USD	POZ vs FLU/ITR	-perspektywa szpitala, -horyzont czasowy badania, -populacja – długotrwała neutropenia, -model drzewa decyzyjnego,	Różnica kosztów: -2507 Różnica wyników zdrowotnych: -0,06 IZG ICER: brak Wnioski: POZ dominuje

D - dominacja (wyższa skuteczność przy niższych kosztach) POZ nad FLU/ITR;

* oszacowano z uwzględnieniem proporcji pacjentów, u których profilaktyka IZG za pomocą pozakonazolu, flukonazolu i worykonazolu zakończyła się sukcesem i niepowodzeniem

4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Ekonomiczne uzasadnienie stosowania pozakonazolu (POZ) w profilaktyce inwazyjnych zakażeń grzybiczych (IZG) u chorych z ostrą białaczką szpikową (AML) lub zespołem mielodysplastycznym (MDS) otrzymujących chemioterapię mogącą powodować długotrwałą neutropenię i u których jest duże ryzyko rozwoju IZG.

Technika analityczna

Kosztów-użyteczności (CUA) i kosztów-efektywności (CEA).

Porównywane interwencje

Pozakonazol w porównaniu do flukonazolu/itronazolu (FLU/ITR), tj. leków z grupy [REDACTED].

Perspektywa

Płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólna

Horyzont czasowy

Dożywotni [REDACTED]

Dyskontowanie

3,5% dla efektów zdrowotnych

0% dla kosztów (nie dyskontowano kosztów ze względu na krótki okres profilaktyki i leczenia IZG analizowany w modelu (poniżej 1 roku))

Koszty

Koszty leków stosowanych w profilaktyce IZG (POZ/FLU/ITR);

Koszty leków stosowanych w leczeniu IZG [REDACTED]

Leczenie szpitalne IZG w ramach grup JGP;

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted content]

Tabela 16. Kluczowe parametry modelu wnioskodawcy

Parametr		Wartość	Źródło
Prawdopodobieństwo wystąpienia potwierzonego lub prawdopodobnego IZG w ciągu 100 dni od rozpoczęcia profilaktyki	FLU/ITR	0,11	Cornely 2007
RR wystąpienia potwierzonego lub prawdopodobnego IZG w ciągu 100 dni od rozpoczęcia profilaktyki	POZ	0,42	Analiza kliniczna
Prawdopodobieństwo wystąpienia zgonu z powodu IZG w ciągu 100 dni od rozpoczęcia profilaktyki	POZ	0,36	Cornely 2007
	FLU/ITR	0,48	Cornely 2007
Prawdopodobieństwo wystąpienia zgonu z innego powodu (niż IZG) w ciągu 100 dni od rozpoczęcia profilaktyki	POZ/FLU/ITR	0,16	Cornely 2007
Względne 5-letnie przeżycie chorych z AML po 100 dniach od rozpoczęcia profilaktyki	POZ/FLU/ITR	0,209	SEER
Względne 5-letnie przeżycie chorych z MDS po 100 dniach od rozpoczęcia profilaktyki	POZ/FLU/ITR	0,08	Kantarjian 2006
Odsetek pacjentów przyjmujących itraconazol w grupie flukonazol/itraconazol	ITR	19%	Cornely 2007
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Dawka dobowe leków w profilaktyce IZG (PDD), mg	POZ	600	Cornely 2007, ChPL
	FLU	400	Cornely 2007, ChPL
	ITR	400	Cornely 2007

Zapobieganie zakażeniom grzybiczym u pacjentów z ostrą białaczką szpikową lub zespołem mielodysplastycznym

Parametr		Wartość	Źródło
Dawka dobowa leków w leczeniu IZG (DDD), mg	POZ	800	WHO
	FLU/ITR/KET	200	WHO
	WOR	400	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]
Stopy dyskontowe, %	koszty/wyn ki zdrowotne (BC)	0/3,5	minimalne wymagania MZ, wytyczne AOTM
	koszty/wyn ki zdrowotne (SA 2A)	0/5	wytyczne AOTM
	koszty/wyn ki zdrowotne (SA 2B)	0/0	wytyczne AOTM

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 17. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	Brak uwag.
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	NIE	W analizie wnioskodawcy nie opisano szczegółowo przyjętych założeń dotyczących sposobu oraz trybu podawania wnioskowanego leku.
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	?	W analizie wnioskodawcy nie opisano szczegółowo przyjętych założeń dotyczących stanu zdrowia modelowanej populacji docelowej, tj. konieczność hospitalizacji chorych, leczenia ambulatoryjnego.
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Brak uwag.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Brak uwag.
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Uwzględniono FLU i ITR
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	CUA, CEA
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	NFZ i wspólna
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	NIE	Zgodnie z opinią Agencji uwzględnione koszty ponosić będzie głównie płatnik publiczny.
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność	TAK	

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?		
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	TAK	
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	NIE	Założono, że koszty różniące występować będą tylko w początkowym okresie leczenia. Szczegółowe uwagi opisano poniżej w rozdziale 4.4.
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	Nie pominięto. Uwagi dotyczące uwzględnionych kategorii kosztów opisano szczegółowo poniżej w rozdziale 4.4.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	Brak uwag.
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	?	
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?*	TAK	Inne uwagi dotyczące modelu wnioskodawcy opisano szczegółowo poniżej w rozdziale 4.4.

* - 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)

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację)

4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

Komparatory

W analizie wnioskodawcy obliczono wartości ICER oraz ICUR dla wnioskowanej interwencji względem flukonazolu oraz itraconazolu jednocześnie. W analizie ekonomicznej uwzględniono wyniki przeglądu systematycznego, w którym odnaleziono 1 badanie kliniczne porównujące POZ z [REDAKTOWANE], tj. FLU i ITR jednocześnie. W związku z tym analizę ekonomiczną przeprowadzono również w porównaniu [REDAKTOWANE]. Przyjęte rozwiązanie jest uzasadnione. Warto również zwrócić uwagę, że średni ważony udziałami w rynku dzienny koszt terapii FLU i ITR jest zbliżony i wynosi odpowiednio 7,08 zł i 7,00 zł.

Czas trwania profilaktyki

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Dyskontowanie

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy nie dyskontowano kosztów, gdyż przyjęto, że koszty różniące występować będą wyłącznie na początku terapii profilaktycznej względem IZG. Nie uwzględniono też kosztów choroby podstawowej tj. AML/MDS z tego samego powodu, tj. brak kosztów różniących. W związku z powyższym przedstawiony model obrazuje efekty zdrowotne w dożywnym horyzoncie czasowym [REDAKTOWANE] u pacjentów z AML/MDS a koszty przedstawia wyłącznie w [REDAKTOWANE].

Powyższe upraszczające założenia analizy ekonomicznej nie mogą zostać przyjęte jako konserwatywne, gdyż nieuwzględnienie kosztów w tym samym horyzoncie czasowym jak efektów zdrowotnych powoduje zaniżenie oszacowanych wyników analizy ekonomicznej. Koszty choroby podstawowej będą różniące ze

względu na różnice w wyliczonym w modelu prawdopodobieństwie przeżycia pacjentów otrzymujących profilaktykę POZ i komparatorem.

Jakość życia

[Redacted text]

Koszty

W analizie wnioskodawcy uwzględniono koszty porównywanych leków POZ vs FLU/ITR oraz koszty związane z leczeniem IZG, które określono w oparciu o [Redacted text]. Mając na uwadze, że [Redacted text]

[Redacted text] koszty dotyczące stosowania leków (np. koszt podania) jak również leczenia inwazyjnych zakażeń grzybiczych będą nieróżniące, gdyż będą ujęte w ramach grupy JGP. Co więcej, mając na uwadze, że chorzy w analizowanym stanie zdrowia otrzymują profilaktykę przeciwgrzybiczą w warunkach szpitalnych, to koszt komparatorów tj. flukonazolu i itraconazolu nie będzie kosztem różniącym dla płatnika publicznego, ponieważ również jest ujęty w ramach grupy JGP. Tym samym w analizie wnioskodawcy nie powinny zostać uwzględnione koszty stosowania profilaktyki przeciwgrzybiczej za pomocą FLU/ITR, a także leczenia IZG.

4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

4.5.1. [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]	[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]

4.5.2. [Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

4.5.3. [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]	[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]	[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

W związku z zastrzeżeniami Agencji do modelu wnioskodawcy, które opisane zostały w rozdziale 4.4. *Ocena modelu wnioskodawcy*, przeprowadzono korygujące obliczenia własne. Uwzględniono przy tym zmianę parametrów dotyczących [REDACTED]

[REDACTED] oraz kategorii kosztów tj. w modelu wnioskodawcy uwzględniono wyłącznie koszt pozakonazolu, jako jedyny koszt różniący oceniane technologie medyczne. Pozostałe parametry analizy wnioskodawcy uznano za niepewne lecz ze względu na brak bardziej wiarygodnych danych nie zmieniano przyjętych założeń. Wyniki nowych obliczeń przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 23. Wyniki analizy ekonomicznej – obliczenia własne

Technika analityczna	Różnica wyników zdrowotnych	Różnica kosztów	Wynik analizy podstawowej	Cena progowa zbytu netto za opakowanie leku Noxafil
Analiza kosztów-użyteczności, wartość ICUR	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Analiza kosztów-efektywności, wartość ICER	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

W związku ze zmianą uwzględnionych w analizie kategorii kosztów, wyniki analizy w obliczeniach własnych ponoszone są wyłącznie przez płatnika publicznego.

4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy było ekonomiczne uzasadnienie stosowania POZ w profilaktyce inwazyjnych zakażeń grzybiczych u chorych z AML lub MDS otrzymujących chemioterapię, mogącą powodować długotrwałą neutropenię, i u których jest duże ryzyko rozwoju IZG. Analizę przeprowadzono techniką kosztów-użyteczności oraz kosztów-efektywności dla porównania pozakonazolu z flukonazolem/itronazolem.

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

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

W związku z zastrzeżeniami Agencji do modelu wnioskodawcy przeprowadzono korygujące obliczenia własne. Uwzględniono zmianę parametrów dotyczących [REDAKTOWANE] oraz kategorii kosztów tj. w modelu wnioskodawcy uwzględniono wyłącznie koszt pozakonazolu, jako jedyny koszt różniący oceniane technologie medyczne. Pozostałe parametry analizy wnioskodawcy uznano za niepewne lecz ze względu na brak bardziej wiarygodnych danych nie zmieniano przyjętych założeń. W związku ze zmianą uwzględnionych w analizie kategorii kosztów, wyniki analizy w obliczeniach własnych ponoszone są wyłącznie przez płatnika publicznego.

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

5. Ocena analizy wpływu na budżet

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy wnioskodawcy była ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), wprowadzenia finansowania pozakonazolu (Noxafil) w profilaktyce inwazyjnych zakażeń grzybiczych (IZG).

Analizę przeprowadzono łącznie dla ww. wskazania oraz dla równoległe wnioskowanego wskazania POZ – profilaktyka IZG u dorosłych chorych po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych z chorobą przeszczep przeciw gospodarzowi. W niniejszym raporcie przedstawiono wyniki dla subpopulacji pacjentów z AML/MDS natomiast wyniki dla subpopulacji pacjentów z GVHD zostały przedstawione w raporcie nr AOTM-OT-4350-1/2014.

Populacja i wielkość sprzedaży

Jako populację docelową przyjęto dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową (AML) lub zespołem mielodysplastycznym (MDS) otrzymujących chemioterapię mogącą powodować długotrwałą neutropenię i u których jest duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych.

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Perspektywa

Płatnika publicznego (NFZ) i wspólna (NFZ + pacjent)

Horyzont czasowy

2 lata

Kluczowe założenia

[Redacted text block containing key assumptions]

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 24. 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?	TAK	[Redacted comment]
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	Uwzględniono 2-letni horyzont czasowy [Redacted]
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?	NIE	Uwzględniono finansowanie FLU i ITR w ramach refundacji aptecznej. [Redacted] Należy jednak zwrócić uwagę, że zgodnie z informacją

Zapobieganie zakażeniom grzybiczym u pacjentów z ostrą białaczką szpikową lub zespołem mielodysplastycznym

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
		przedstawioną w BIA wnioskodawcy „ koszty dotyczące stosowania leków (np. koszt podania) będą nieróżniące, gdyż będą ujęte w ramach grupy JGP. Mając na uwadze, że chorzy w analizowanym stanie zdrowia otrzymują profilaktykę przeciwgrzybiczą w warunkach szpitalnych, to koszt komparatorów tj. flukonazolu i itraconazolu nie będzie kosztem różniącym dla płatnika publicznego, ponieważ również jest ujęty w ramach grupy JGP.
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	Jako komparatory uwzględniono FLU i ITR.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Danych NFZ nie można porównać z oszacowaniami wnioskodawcy.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Przedstawiciel podmiotu odpowiedzialnego wnioskuje o kategorię dostępności produktu: katalog chemioterapii, w związku z czym uwzględniony poziom odpłatności pacjenta „bezpłatnie” jest poprawny.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	TAK	Nowa grupa limitowa w katalogu chemioterapii.
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	?	Nie pominięto istotnej kategorii kosztów. Uwagi dotyczące uwzględnionych danych opisano powyżej.
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	NIE	Nie dotyczy (lek dostępny w katalogu chemioterapii)
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	TAK	Brak uwag
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	Brak uwag

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację)

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

5.3.1. Wyniki analizy 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]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

Zapobieganie zakażeniom grzybiczym u pacjentów z ostrą białaczką szpikową lub zespołem mielodysplastycznym

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

W związku z zastrzeżeniami Agencji, które opisano szczegółowo w rozdziale 4.4. Ocena modelu wnioskodawcy, dotyczącymi uwzględnionych, różniących kategorii kosztów przeprowadzono korygujące obliczenia własne. Uwzględniono przy tym wyłącznie koszt pozakonazolu, jako jedyny koszt różniący oceniane technologie medyczne. Pozostałe parametry analizy wnioskodawcy uznano za niepewne lecz ze względu na brak bardziej wiarygodnych danych nie zmieniano przyjętych założeń. W związku ze zmianą uwzględnionych w analizie kategorii kosztów, wyniki analizy w obliczeniach własnych ponoszone są wyłącznie przez płatnika publicznego. Wyniki nowych obliczeń przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 30. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – obliczenia własne Agencji (PLN)

[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]

5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

Wnioskodawca przedstawił analizę wpływu na system ochrony zdrowia, w której przeanalizowano wpływ na budżet płatnika publicznego (NFZ) oraz pacjenta decyzji o objęciu refundacją pozakonazolu w profilaktyce inwazyjnych zakażeń grzybiczych w ramach wykazu leków refundowanych w chemioterapii. Przyjęto horyzont 2-letni obejmujący okres [Redacted]

Jako populację docelową uwzględniono dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową (AML) lub zespołem mielodysplastycznym (MDS) otrzymujących chemioterapię mogącą powodować długotrwałą neutropenię i u których jest duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych. [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

[Redacted content]

[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.

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 (tj. POZ w profilaktyce IZG u pacjentów z AML/MDS oraz z GVHD). Odnaleziono 4 rekomendacje dla pozakonazolu, w tym jedną pozytywną (HAS 2007) i trzy pozytywne z ograniczeniami (CED 2009, PBAC 2008 i SMC 2007).

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

Tabela 32. 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"> ○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. • 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 kosztowo-efektywny w populacji ogólnej, jednak może być kosztowo-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 itraconazol w badaniu Cornely 2007, co uniemożliwiło jednoznaczne porównanie. Ponadto komitet zwrócił uwagę, że FLU nie wykazuje działania terapeutycznego przeciwko kropidlakom wywołującym aspergilozy, dlatego nie jest dobrym komparatorem dla POZ. Dla pozostałych ocenianych wskazań oceniono, że POZ nie wykazuje przewagi klinicznej względem tańszych terapii.</p>
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 wyn ku chemioterapii AML lub MDS, • stan po allo-HSCT, • ostry GVHD stopnia II-IV lub rozległy przewlekły GVHD wymagający podania leków immunosupresyjnych, • inne, takie jak: stan wysokiego ryzyka po przeszczepie płuca, auto-HSCT, wątroby, trzustki lub w przypadku terapii wysokimi dawkami kortykosteroidów. 	<p><u>Rekomendacja:</u></p> <p>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 neutrofilu > 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></p> <p>Zdaniem komitetu udowodniono przewagę POZ względem FLU i itraconazolu, 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 obarczoną znaczną niepewnością. Komitet zaleca wynegocjowanie RSS.</p>

Zapobieganie zakażeniom grzybiczym u pacjentów z ostrą białaczką szpikową lub zespołem mielodysplastycznym

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
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 stosowany w leczeniu 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 leku Noxafil nie wydaje się mieć wpływu na śmiertelność pacjentów lub ich jakość życia oraz 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, w szczególności inwazyjnej aspergilozy.
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 w 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.</p> <p>W analizie ekonomicznej dodatkowo porównano POZ z worykonazolem, kaspofunginą i liposomalną amfoteryciną 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.</p> <p>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 33. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące leku Noxafil w profilaktyce IZG – podsumowanie

	Kraj/region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
			Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	
Rekomendacje kliniczne	USA	NCCN 2013	+			Terapię należy stosować do ustąpienia neutropenii.
	Europa	ESCMID 2012	+			-
	Europa	ECIL 2011	+			-
	USA	IDSA 2010	+			-
	Niemcy	GSHO 2009	+			-

Zapobieganie zakażeniom grzybiczym u pacjentów z ostrą białaczką szpikową lub zespołem mielodysplastycznym

	Kraj/region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			
			Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	Uwagi
	Australia i Nowa Zelandia	Grupa Ekspertów z Nowej Zelandii 2008 Slavin 2008a	+			Początek terapii 24h po otrzymaniu ostatniej dawki antracyklin, leczenie należy kontynuować do momentu ustąpienia neutropenii i całkowitej remisji
	Australia i Nowa Zelandia	Grupa Ekspertów z Nowej Zelandii 2008 Slavin 2008b	+			Początek terapii 24h po otrzymaniu ostatniej dawki antracyklin, leczenie należy kontynuować do momentu ustąpienia neutropenii i całkowitej remisji
Rekomendacje refundacyjne	Kanada	CED 2009		+		<ul style="list-style-type: none"> u pacjentów, którzy przeszli allo-HSCT (> 3 miesiące 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		+		W zapobieganiu IZG u pacjentów 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 neutrofilu > 500 na mm ³ , także u pacjentów z kolejnym epizodem neutropenii
	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



¹ 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.

Tabela 34. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Zapobieganie zakażeniom grzybiczym u pacjentów z ostrą białaczką szpikową lub zespołem mielodysplastycznym

[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]

Zapobieganie zakażeniom grzybiczym u pacjentów z ostrą białaczką szpikową lub zespołem mielodysplastycznym

[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 35. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania leku Noxafil w profilaktyce IZG

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
[REDACTED]	<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 a bo 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 szpikowe/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 przedstawił 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 szpikowe/MDS, czy pacjentów leczonych przeszczepieniem szpiku przesądza niepowodzenie leczenia przeciwgrzybiczego.</p>

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Wniosek (R131123059) o objęcie refundacją produktu leczniczego Noxafil (posaconazole), 40 mg/ml, zawiesina doustna, kod EAN 5909990335244, w ramach chemioterapii we wskazaniu: zapobieganie inwazyjnym zakażeniom grzybiczym u pacjentów z ostrą białaczką szpikową lub zespołem mielodysplastycznym otrzymujących chemioterapię mogącą powodować długotrwałą neutropenię i u których jest duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych, został przekazany do AOTM dnia 7 stycznia 2014 r. pismem znak MZ-PLR-460-20183-1/KWA/14, w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych, stanowiska Rady Przejrzystości, rekomendacji Prezesa Agencji. Podstawą prawną był art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.).

Problem zdrowotny

Wnioskowaną populację stanowią pacjenci z ostrą białaczką szpikową lub zespołem mielodysplastycznym otrzymujący chemioterapię mogącą powodować długotrwałą neutropenię i u których jest duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych

Inwazyjne zakażenia (IZG, ang. *Invasive Fungal Infections*), określane również głębokimi, narządowymi lub układowymi – choroby, w których patogeny grzybicze penetrują do tkanek obejmując jeden lub więcej narządów, często przybierając postać zakażenia uogólnionego przebiegającego z fungemią. Na zakażenie szczególnie narażeni są chorzy z obniżoną odpornością, w tym pacjenci z ostrą białaczką szpikową lub zespołem mielodysplastycznym otrzymujący chemioterapię mogącą powodować długotrwałą neutropenię oraz pacjenci po przeszczepieniu szpiku, którzy otrzymują duże dawki leków immunosupresyjnych z powodu GVHD (choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi, ang. *Graft-Versus-Host Disease*).

Profilaktyka przeciwgrzybicza z wykorzystaniem leków powinna być ograniczona do grupy pacjentów wysokiego ryzyka.

Leki przeciwgrzybicze dzieli się na cztery główne grupy: antybiotyki polienowe, azole, antymetabolity, echinokandyny

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

Alternatywne technologie medyczne

W analizie wnioskodawcy jako komparatory dla pozakonazolu w zapobieganiu inwazyjnych zakażeń grzybiczych u pacjentów dorosłych z ostrą białaczką szpikową lub zespołem mielodysplastycznym otrzymujących chemioterapię mogącą powodować długotrwałą neutropenię i u których jest duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych wskazano [redacted] – flukonazol oraz itraconazol. Wybór komparatorów został uznany za zasadny.

Skuteczność kliniczna

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

Do głównej analizy w AKL wnioskodawcy nie włączono badania Shen 2013, opisano je natomiast w ramach dowodów dodatkowych. Rasę azjatycką uznano za specyficzną subpopulację chorych, nieodpowiadającą populacji polskiej. Badanie to porównywało POZ vs FLU w populacji pacjentów z AML/MDS z utrzymującą się neutropenią po chemioterapii i obejmowało wyłącznie populację azjatycką (Chiny).

Jako główne ograniczenia analizy wnioskodawca uznał:

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

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

- potwierdzonych lub prawdopodobnych IZG łącznie w okresie 100 dni od randomizacji: RR=0,42 [0,23, 0,76], p=0,004; RD= -0,06 [-0,11, -0,02], p=0,003, NNT=16 [10; 46];
- potwierdzonych lub prawdopodobnych IZG łącznie w okresie leczenia: RR=0,27 [0,12; 0,62], p=0,02; RD= -0,06 [-0,10; -0,03], p=0,0008, NNT=17 [11; 40];
- potwierdzonych lub prawdopodobnych IZG w okresie leczenia dla inwazyjnej aspergilozy łącznie: RR=0,10 [0,02; 0,42], p=0,02; RD= -0,06 [-0,09; -0,03], p<0,0001, NNT=17 [12; 33];
- prawdopodobnych IZG – innych inwazyjnych aspergiloz: RR=0,12 [0,03; 0,53], p=0,005; RD= -0,05 [-0,07; -0,02], p=0,007, NNT=22 [13; 45];

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy POZ i [redacted] odnośnie częstości występowania zakażenia:

- *A. fumigatus*,
- *A. flavus*,
- gatunkami *Rhizopus*,

- *Pseudallescheria boydii*,
- innymi pleśniami niespecyficznymi,
- drożdżakami (inwazyjnych kandydoz),
- *Pneumocystis jirovecii*,
- *Pneumocystis jirovecii*, gatunkami *Rhizopus*, *Pseudallescheria boydii* łącznie.

Dodatkowo, na podstawie wyników badania *Cornely 2007* dla porównania POZ vs FLU/ITR wykazano istotne statystycznie:

- zwiększenie częstości wystąpienia sukcesu klinicznego (zdefiniowanego jako różnica względem niepowodzenia terapii) RR=1,19 [1,04, 1,37], p=0,01; RD=0,10 [0,03, 0,18], p=0,009, NNT=10 [38; 6];
- zmniejszenia częstości występowania niepowodzenia terapii RR=0,77 [0,64, 0,94], p=0,01; RD=-0,10 [-0,18, -0,03], p=0,009, NNT=10 [6; 38];
- zmniejszenia częstości stosowanie empirycznej terapii przeciwgrzybiczej RR=0,71 [0,56, 0,90], p=0,004; RD=-0,11 [-0,18, -0,04], p=0,004, NNT=10 [6; 29];
- zmniejszenia częstości przerwania leczenia RR=0,82 [0,71, 0,96], p=0,01; RD=-0,10 [-0,18, -0,02], p=0,01, NNT=10 [6; 42];
- zmniejszenia częstości występowania zgonów w trakcie badania RR=0,72 [0,51, 0,997], p=0,049; RD=-0,06 [-0,13, -0,001], p=0,047, NNT=16 [8; 1 321];
- zmniejszenia częstości występowania zgonów w okresie 100 dni RR=0,67 [0,48, 0,96], p=0,03; RD=-0,07 [-0,13, -0,01], p=0,02, NNT=15 [8; 113].

Wśród powodów niepowodzenia terapii wymieniono IS rzadziej występujące w grupie POZ vs FLU/ITR:

- stosowanie leków przeciwgrzybiczych przez ≥ 4 dni z powodu podejrzenia IZG (RR=0,66 [0,51, 0,86], p=0,002; RD=-0,12 [-0,19, -0,04], p=0,002, NNT=9 [6; 23]);
- przerwanie badania z jakiegokolwiek powodu i utrata z obserwacji (RR=7,84 [0,99, 62,32], p=0,051; RD=0,02 [0,004, 0,04], p=0,02, NNT=44 [21; 217]);
- potwierdzone lub prawdopodobne IZG (RR=0,27 [0,12, 0,62], p=0,002; RD=-0,06 [-0,10, -0,03], p=0,0008, NNT=17 [11; 40])

oraz nieistotne statystycznie:

- stosowanie leków dożylnie;
- przerwanie badania z powodu ZN.

Bezpieczeństwo stosowania

Bezpieczeństwo stosowania pozakonazolu w profilaktyce inwazyjnych zakażeń grzybiczych u chorych z AML i MDS otrzymujących chemioterapię mogącą powodować długotrwałą neutropenię w porównaniu do [] w analizie wnioskodawcy oceniono w oparciu o badanie *Cornely 2007*. W badaniu tym zdarzenia niepożądane raportowano w okresie od randomizacji do 30 dni od podania ostatniej dawki leku. W analizie wnioskodawcy analizowano zdarzenia niepożądane występujące u $>3\%$ pacjentów.

Na podstawie wyników badania *Cornely 2007* wykazano, iż dla porównania POZ vs [] (FLU/ITR) wystąpiło istotne statystycznie zmniejszenie częstości występowania hipotensji (RR=0,47 [95%CI: 0,22 - 0,97], p=0,04; RD=-0,04 [95%CI: -0,07; -0,002], p=0,04, NNT=27(14-426) oraz niewydolności oddechowej (RR=0,44 [95%CI: 0,19; 0,99], p=0,046; RD=-0,03 [95%CI: -0,07; -0,002], p=0,04, NNT=30 (15-594)).

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

W ChPL nie wymieniono działań niepożądanych występujących bardzo często ($\geq 1/10$).

Do często ($\geq 1/100$ do $<1/10$) występujących działań niepożądanych należą: neutropenia, zaburzenia elektrolitowe, jądłowstręt, parestezje, zawroty głowy, senność, ból głowy, wymioty, nudności, ból brzucha, biegunka, niestrawność, suchość w ustach, oddawanie gazów, wzrost wartości laboratoryjnych parametrów czynności wątroby (zwiększona aktywność AlAT, zwiększona aktywność AspAT, zwiększone stężenie bilirubiny, zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej, zwiększona aktywność GGTP), podwyższona temperatura ciała (gorączka), astenia, uczucie zmęczenia

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

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy było ekonomiczne uzasadnienie stosowania POZ w profilaktyce inwazyjnych zakażeń grzybiczych u chorych z AML lub MDS otrzymujących chemioterapię, mogącą powodować długotrwałą neutropenię, i u których jest duże ryzyko rozwoju IZG. Analizę przeprowadzono techniką kosztów-użyteczności oraz kosztów-efektywności dla porównania pozakonazolu z flukonazolem/itakonazolem.

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

W związku z zastrzeżeniami Agencji do modelu wnioskodawcy przeprowadzono korygujące obliczenia własne. Uwzględniono zmianę parametrów dotyczących [redacted] oraz kategorii kosztów tj. w modelu wnioskodawcy uwzględniono wyłącznie koszt pozakonazolu, jako jedyny koszt różniący oceniane technologie medyczne. Pozostałe parametry analizy wnioskodawcy uznano za niepewne lecz ze względu na brak bardziej wiarygodnych danych nie zmieniano przyjętych założeń. W związku ze zmianą uwzględnionych w analizie kategorii kosztów, wyniki analizy w obliczeniach własnych ponoszone są wyłącznie przez płatnika publicznego.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wnioskodawca przedstawił analizę wpływu na system ochrony zdrowia, w której przeanalizowano wpływ na budżet płatnika publicznego (NFZ) oraz pacjenta decyzji o objęciu refundacją pozakonazolu w profilaktyce inwazyjnych zakażeń grzybiczych w ramach wykazu leków refundowanych w chemioterapii. Przyjęto horyzont 2-letni obejmujący okres [redacted]

Jako populację docelową uwzględniono dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową (AML) lub zespołem mielodysplastycznym (MDS) otrzymujących chemioterapię mogącą powodować długotrwałą neutropenię i u których jest duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych. [redacted]

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

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

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

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

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

13. Źródła

Piśmiennictwo

Al-Badriyeh 2010	Al-Badriyeh D, Slavin M, Liew D, Thursky K, Downey M, Grigg A, Bajel A, Stewart K, Kong DC. Pharmaco-economic evaluation of voriconazole versus posaconazole for antifungal prophylaxis in acute myeloid leukaemia. <i>J Antimicrob Chemother.</i> 2010;65(5):1052-61
ASBMT 2009	Tomblyn M et al. Guidelines for Preventing Infectious Complications among Hematopoietic Cell Transplantation Recipients: A Global Perspective, <i>Biol Blood Marrow Transplant</i> 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. <i>J Med Econ.</i> 2013;16(5):678-84
Belle 2008	Belle DJ, Singh H. Genetic Factors in Drug Metabolism. <i>Am Fam Physician.</i> 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. <i>Am J Health Syst Pharm.</i> 2008;65(23):2237-43
Cornely 2007	Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, Perfect J, Ullmann AJ, Walsh TJ, Helfgott D, Holowiecki J, Stocke berg D, Goh YT, Petrini M, Hardalo C, Suresh R, Angulo-Gonzalez D. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. <i>N Engl J Med.</i> 2007 Jan 25;356(4):348-59. Cornely OA, Ullmann AJ. Numbers needed to treat with posaconazole prophylaxis to prevent invasive fungal infection and death. <i>Clin Infect Dis.</i> 2008 May 15;46(10):1626-7.
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. <i>Support Care Cancer.</i> 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, <i>Bone Marrow Transplantation</i> (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), <i>Clin Microbiol Infect</i> 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. <i>J Med Econ.</i> 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. <i>BMC Infect Dis.</i> 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. <i>Oncology.</i> 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. <i>Haematologica</i> 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. Pharmaco-economic evaluation of fluconazole, posaconazole and voriconazole for antifungal prophylaxis in patients with acute myeloid leukaemia undergoing first consolidation chemotherapy. <i>J Antimicrob Chemother.</i> 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, <i>Clinical Infectious Diseases</i> 2011;52(4):e56–e93
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. <i>Cancer</i> 2006;106:1099-109
Krzemieniecki 2008	Krzemieniecki K, pod red. nauk., Leczenie wspomagające w onkologii, Termedia, Poznań 2008
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. <i>J Med Econ.</i> 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-

Zapobieganie zakażeniom grzybiczym u pacjentów z ostrą białaczką szpikową lub zespołem mielodysplastycznym

	effectiveness of posaconazole versus fluconazole for prevention of invasive fungal infections in U.S. patients with graft-versus-host disease. <i>Am J Health Syst Pharm.</i> 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. <i>Bone Marrow Transplant.</i> 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. <i>Clin Ther.</i> 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. <i>J Antimicrob Chemother.</i> 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. <i>Ann Hematol.</i> 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, Leibovici L, Paul M. Antifungal prophylaxis in cancer patients after chemotherapy or hematopoietic stem-cell transplantation: systematic review and meta-analysis. <i>J Clin Oncol.</i> 2007 Dec 1;25(34):5471-89
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. <i>Int J Clin Pharmacol Ther.</i> 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. <i>Intern Med J.</i> 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. <i>Eur J Haematol.</i> 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. <i>Eur J Haematol.</i> 2008;81(6):467-74
Szczeklik 2013	Gajewski P, pod red. nauk., Interna Szczeklik - 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. <i>Can J Infect Dis Med Microbiol.</i> 2012;23(2):59-64
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. <i>British Journal of Haematology</i> , 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. <i>Medical Oncology</i> , 27:1082-1088.
Wykaz URPL	Obwieszczenie Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 12 kwietnia 2013 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej
Yasuda 2008	Yasuda SU, Zhang L, Huang SM. The role of ethnicity in variability in response to drugs: focus on clinical pharmacology studies. <i>Clin Pharmacol Ther.</i> 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. <i>Clin Ther.</i> 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 wpływu na system ochrony zdrowia*, 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 racjonalizacyjna*, HealthQuest, Warszawa grudzień 2013.
- Zal. 4. *Pozakonazol (Noxafil®) w profilaktyce inwazyjnych zakażeń grzybiczych u pacjentów z nowotworami hematologicznymi oraz po przeszczepie szpiku kostnego – ERRATA.*
- Zal. 5. ██████████. 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. 6. ██████████ 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,