



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezysie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości
nr 203/2016 z dnia 18 lipca 2016 roku
w sprawie objęcia refundacją leku Noxafil (posaconazolum)
w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu
podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu
Leczniczego

Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją leku Noxafil (posaconazolum), zawiesina doustna, 40 mg/ml, 105 ml, kod EAN 5909990335244, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj.:

- ostra białaczka limfoblastyczna wysokiego ryzyka u dzieci poniżej 18 roku życia,
- nawrót ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci poniżej 18 roku życia,
- nawrót ostrej białaczki szpikowej u dzieci poniżej 18 roku życia.

Jednocześnie Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leku Noxafil (posaconazolum), zawiesina doustna, 40 mg/ml, 105 ml, kod EAN 5909990335244, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj.: ostra białaczka limfoblastyczna wysokiego ryzyka, nawrót ostrej białaczki limfoblastycznej, nawrót ostrej białaczki szpikowej u dzieci powyżej 13 r.ż. z nietolerancją flukonazolu lub/i itrakonazolu.

Uzasadnienie

Układowe zakażenia wywołane przez grzyby są obecnie największym zagrożeniem dla pacjentów z neutropenią poddanych terapii przeciwnowotworowej. Do czynników wysokiego ryzyka wystąpienia inwazyjnych zakażeń grzybiczych należy zaliczyć ostrą białaczkę szpikową, nawrotową ostrą białaczkę a także ostrą białaczkę szpikową wysokiego ryzyka.

Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów zachorowalność na białaczkę limfatyczną u dzieci ma charakter wzrostowy natomiast ryzyko zachorowania na białaczkę szpikową, u dzieci i młodych dorosłych wynosi 0,5/100 000.



Noxafil w postaci roztworu doustnego został w roku 2006 zarejestrowany przez FDA w profilaktyce inwazyjnych zakażeń *Aspergillus* i *Candida* u pacjentów > 13 r.ż., którzy są w grupie wysokiego ryzyka wystąpienia tych zakażeń ze względu na ciężkie niedobory odporności, np. po przeszczepach HSCT z GVHD (choroba przeszczep przeciw gospodarzowi) 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 itrakonazolem i / lub flukonazolem kandydoz postaci choroby.

Posaconazol obok itrakonazolu i worykonazolu zaliczany jest do triazoli nowej generacji, które są silniejszymi inhibitorami cytochromu P450 3A4 izoenzymów niż flukonazol i mogą znacząco zmniejszać klirens niektórych leków stosowanych w leczeniu nowotworów a także wymagają monitorowania stężenia terapeutycznego leku.

W odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej odnoszącej się bezpośrednio do populacji pediatrycznej zarówno: europejska ECIL-4 2014 jak i kanadyjska CCDB 2014m wskazują posakonazol jako opcjonalną terapię profilaktyczną p/grzybiczą dla dzieci w wieku 13 lat i starszych z grup wysokiego ryzyka z rozpoznaną de novo lub nawrotem ostrej białaczki jako alternatywy dla flukonazolu. Należy zaznaczyć, iż dowody dotyczące stosowania wnioskowanej technologii w wytycznych kanadyjskich są określone jako średniej jakości, natomiast moc rekomendacji określona została jako słaba.

Również amerykańskie wytyczne dotyczące zarówno osób dorosłych, jak i dzieci wskazują na możliwość zastosowania posakonazolu jako opcji do rozważenia w profilaktyce zakażeń inwazyjnymi *Aspergillus* również u pacjentów powyżej 13 r.ż.

Analiza skuteczności posakonazolu przeprowadzona została w oparciu o 1 pierwotne doniesienie naukowe, natomiast ocena profilu bezpieczeństwa stosowania o 3 dodatkowe badania kliniczne.

Na podstawie wyników z 1 badania przeprowadzonego na populacji pediatrycznej można zauważyć, że posakonazol nie różni się od innych leków z grupy azoli w ocenie skuteczności ich stosowania. Profil bezpieczeństwa był także zbliżony w tych grupach leków, z niewielką przewagą posakonazolu w ocenie parametrów biochemicznych. Należy także wskazać, że zarówno w wyniku stosowania posakonazolu, jak i fukonazolu, doszło do wzrostu poziomu ALT i AST względem wartości wyjściowych (działanie hepatotoksyczne). Jednak nie odnaleziono informacji odnośnie ustąpienia hepatotoksyczności po zakończeniu terapii.

Oznacza to, że posokonazol nie powinien być rozpatrywany jako opcja terapeutyczna w pierwszej linii, a dopiero w drugiej, jako profilaktyka w wyjątkowych przypadkach do decyzji lekarza prowadzącego.

Kwota refundacji leku Noxafil na rzecz dzieci w 2015 r. według danych przekazanych przez DGL wyniosła 1 875 040,28 PLN.

*Nie odnaleziono żadnej pozytywnej rekomendacji refundacyjnej tego leku, natomiast jedną negatywną kanadyjskiego CEDAC 2008. Zarekomendowała negatywnie umieszczenie leku Spriaftil (posakonazol 40 mg/ml) na liście leków refundowanych we wskazaniu obejmującym m.in. profilaktykę zakażeń grzybami z rodzaju: *Aspergillus* i *Candida* u pacjentów, u których występuje wysokie ryzyko rozwoju tych infekcji, tj.: pacjentów z przedłużającą się neutropenią lub biorców HSCT.*

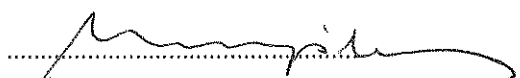
Zgodnie z rekomendacjami dotyczącymi populacji pacjentów pediatrycznych substancja czynna posakonazol jest wskazana w profilaktyce zakażeń grzybiczych jedynie u dzieci w wieku 13 lat lub starszych.

Rada Przejrzystości wydała opinię pozytywną w tym wskazaniu (opinia Rady 221/2014) z ograniczeniami do grup najwyższego ryzyka i nietolerujących flukonazolu lub itrakonazolu. Zwróciła również uwagę na ograniczone dane w zakresie bezpieczeństwa stosowania tego leku u pacjentów poniżej 13 r. ż.

Od tego czasu nie pojawiły się nowe dane naukowe świadczące o wyższej skuteczności i lepszym profilu bezpieczeństwa omawianego leku w grupie pacjentów poniżej 18 r.ż., stąd Rada wnioskuje jak wyżej.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia, zawarte w piśmie PLA.4600.218.2016.2.ISU z dnia 07.07.2016r., dotyczyło wydania opinii Rady Przejrzystości w sprawie wydania z urzędu decyzji o objęci refundacją Noxafil (posaconazolium), zawiesina doustna, 40 mg/ml, 105 ml, kod EAN 5909990335244, przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania lub sposobu podawania odmiennych niż w Charakterystyce Produktu Leczniczego.



Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Michał Myśliwiec

Tryb wydania opinii

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

Wykorzystane źródła danych:

1. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych w katalogu chemioterapii we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego, raport nr OT.434.16.2016 „Noxafil (posaconazolium) we wskazaniach: ostra białaczka limfoblastyczna wysokiego ryzyka, nawrót ostrej białaczki limfoblastycznej, nawrót ostrej białaczki szpikowej u dzieci poniżej 18 r.ż.”. Data ukończenia 4 lipca 2016 r.