



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

---

Opinia Rady Przejrzystości  
nr 369/2019 z dnia 12 listopada 2019 roku  
w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych,  
w ramach ratunkowego dostępu do technologii  
lekowych, AmBisome (amphotericinum B) we wskazaniu:  
grzybica układowa (ICD-10: B37)

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, AmBisome, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka á 50 mg, we wskazaniu: grzybica układowa (ICD-10: B37).*

### Uzasadnienie

#### Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

*Następstwem ocenianego stanu klinicznego, według ekspertów klinicznych, jest przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba oraz obniżenie jakości życia.*

*Zastosowanie ocenianych technologii lekowych, według ekspertów, jest ratujące życie i prowadzące do poprawy stanu zdrowia. Wskazano również, że jest to technologia ratująca życie i prowadząca do pełnego wyzdrowienia.*

*Grzybica układowa to stan chorobowy, w którym komórki grzyba atakują organy wewnętrzne organizmu i/lub są obecne we krwi chorego (fungemia). Układowe zakażenia grzybicze mogą dotyczyć jednego lub więcej narządów. Wywoływane są najczęściej przez grzyby z rodzaju *Candida* i *Aspergillus*.*

*Częstość grzybic układowych jest najwyższa u pacjentów poddanych przeszczepieniu narządów, przede wszystkim allogenicznym komórek krwiotwórczych (10-20% chorych) i chorych leczonych z powodu ostrych białaczek (10%).*

*Śmiertelność w układowych zakażeniach grzybiczych sięga 30-70%.*

#### Skuteczność kliniczna i praktyczna

*Amfoterycyna B ma najszersze spektrum aktywności spośród dostępnych leków przeciwgrzybiczych, a jej postać liposomalna charakteryzuje się znacznie mniejszą toksycznością niż preparat klasyczny (tj. deoksyholan amfoterycyny B),*



dlatego często jest stosowana w leczeniu empirycznym u chorych z grup wysokiego ryzyka. Zgodnie z doprecyzowaniem wskazania, zakażenie dotyczy *Candida albicans* oraz *Aspergillus sp.* Z dodatkowych informacji ujętych w zleceniu wynika, że wcześniejsze leczenie pacjenta obejmowało m.in.: Levoxa, Ceftriaxon, Syntarpen, Augmentin, Cipronex, Gentamycyna, Doxycyklina, Zinacef, Meronem, Tygacil; po zdiagnozowaniu grzybicy itrakonazol, worykonazol. Należy więc przypuszczać, że u pacjenta zastosowano już wszystkie opcje terapeutyczne. Zgodnie z rekomendacjami wielu gremiów eksperckich (m.in. ECIL – The European Conference on Infections in Leukemia, IDSA – Infectious Diseases Society of America) liposomalna amfoterycyna B jest rekomendowana w terapii ratunkowej w przypadku inwazyjnej aspergilozy, gdy obserwowana jest oporność na worykonazol lub stwierdza się złą tolerancję leku. Z uwagi na dobrą penetrację do ośrodkowego układu nerwowego (OUN), stanowi także element terapii ratunkowej po nieskutecznym zastosowaniu worykonazolu w leczeniu aspergilozy OUN.

#### Bezpieczeństwo stosowania

Wiadomo, że leczenie amfoterycyną B w postaci konwencjonalnej często wywołuje działania niepożądane. Liposomalna forma amfoterycyny B jest większości tych działań pozbawiona.

Autorzy publikacji Fleming 2001 oceniali bezpieczeństwo na podstawie oceny nefro- i hepatotoksyczności oraz wystąpienia działań niepożądanych podczas infuzji. Istotnie statystycznie działania niepożądane, związane z infuzją w postaci łagodnej i umiarkowanej, częściej występowały w grupie osób leczonych lekiem Abelcet (70%) w porównaniu do grupy leczonej lekiem Ambisome (36%). Na podstawie badania Wingard 2000 można uznać, że pacjenci leczeni AmBisome mieli statystycznie niższe wyniki toksyczności w porównaniu z pacjentami leczonymi Abelcet.

Według Charakterystyki Produktu Leczniczego AmBisome do bardzo częstych ( $\geq 1/10$ ) działań niepożądanych amfoterycyny B liposomalnej należą: hipokaliemia, hiponatremia, hipokalcemia, hipomagnezemia, hiperglikemia, nudności, wymioty, dreszcze, gorączka.

#### Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Eksperti kliniczni ankietowani przez Agencję uznali, że relacja korzyści do ryzyka ocenianej terapii jest pozytywna.

#### Konkurencyjność cenowa

Zgodnie z przyjętymi założeniami oraz danymi Holenderskiego Instytutu ds. Opieki Zdrowotnej, koszt 14 dniowej terapii lekiem Abelcet wynosi: 25 452,56 zł. Jest on [REDAKTOWANE] od kosztu 3 tygodniowej terapii lekiem AmBisome wyliczonego na podstawie danych ze zlecenia Ministra Zdrowia oraz niższy od wyliczonego

na podstawie danych zawartych na stronie internetowej Holenderskiego Instytutu ds. Opieki Zdrowotnej.

Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Na podstawie opinii eksperta oszacowano, że populacja docelowa wyniesie ok. 200 chorych rocznie.

Koszt finansowania ze środków publicznych liposomalnej amfoterycyny B (AmBisome) w ramach RDTL u 200 pacjentów przez 3 tygodnie (32 fioł.) wyniesie: ██████████ – uwzględniając cenę ze zlecenia Ministra Zdrowia.

Alternatywna technologia medyczna, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi oraz rekomendacjami ekspertów, komparatorami dla terapii liposomalną amfoterycyną B mogłyby być: kompleks lipidowy amfoterycyny B, izawukonazol oraz kaspofungina.

We wskazaniach izawukonazolu brak jest leczenia zakażeń wywołanych przez grzyby drożdżakowe *Candida*.

Wytyczne IDSA 2016 wskazują, że pomimo skuteczności echinokandyn w terapii ratunkowej aspergilozy (samodzielnie lub w kombinacji), nie są one zalecane do rutynowego stosowania jako monoterapia w pierwotnym leczeniu zakażeń wywołanych przez grzyby pleśniowe. Echinokandyny nie są skuteczne w leczeniu grzybiczych zakażeń OUN. Ponadto, zarówno mikafungina, jak i anidulafungina nie są rekomendowane w leczeniu aspergilozy.

W związku z brakiem dokładnej informacji na temat wnioskowanego wskazania, echinokandyny zostały wykluczone jako alternatywa dla liposomalnej amfoterycyny B z powodu ich ewentualnej nieskuteczności w zakażeniu OUN.

Ze względu na powyższe uznano, że alternatywną technologią medyczną dla zastosowania liposomalnej amfoterycyny B jest kompleks lipidowy amfoterycyny B.

**Tryb wydania opinii**

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt. 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, nr: WS.422.1.2019 „AmBisome (amphotericinum B) we wskazaniu: grzybica układowa (ICD 10: B37)”. Data ukończenia: 08.11.2019 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (Gilead Sciences Ireland UC).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (Gilead Sciences Ireland UC) 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. z 2016 r., poz. 1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (Gilead Sciences Ireland UC).