



Opinia nr 102/2019

z dnia 15 listopada 2019 r.

Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku AmBisome (amphotericinum B) we wskazaniu: grzybica układowa (ICD-10: B37), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 poz. 784 z późn. zm.) **opiniuje pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku AmBisome (amphotericinum B), proszek do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka á 50 mg we wskazaniu: grzybica układowa (ICD-10: B37), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości oraz dostępne dowody naukowe uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych terapii liposomalną amfoterycyną B u pacjentów z grzybicą układową.

W ramach oceny skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii odnaleziono 1 badanie randomizowane Wingard 2000 oraz 1 badanie prospektywne Fleming 2001. Obydwa badania porównywały stosowanie liposomalnej amfoterycyny B (L-Amph) z kompleksem lipidowym amfoterycyny B (ABLC).

Wyniki badania Fleming 2001 wykazały, że ogólna odpowiedź na leczenie wynosiła 39% w grupie L-Amph oraz 63% w grupie ABLC. Natomiast zgodnie z wynikami badania Wingard 2000 odpowiedź na leczenie odnotowano u 40% pacjentów przyjmujących L-Amph-3, u 42% pacjentów przyjmujących L-Amph-5 oraz u 33,3% pacjentów przyjmujących ABLC-5.

Analiza bezpieczeństwa w obu badaniach wykazała, że działania niepożądane występowały częściej w grupie osób leczonych ABLC w porównaniu do grupy L-Amph. Zgodnie z ChPL AmBisome do najczęściej występujących działań niepożądanych należą: hipokaliemia, nudności, wymioty, dreszcze, gorączka.

Wytyczne kliniczne wskazują na liposomalną amfoterycynę B jako jedną z opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu kandydoz oraz aspergiloz.



Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego AmBisome (amphotericinum B), proszek do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka á 50 mg we wskazaniu: grzybica układowa (ICD-10: B37), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.).

Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

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%).

Gatunek *Candida* jest najczęstszą przyczyną zakażeń grzybiczych (70-90% wszystkich przypadków) i stanowi od 5% do 15% leczonych infekcji ogółem. Szacuje się, że 25-50% osób zdrowych jest nosicielami *Candida*, która stanowi element normalnej flory jamy ustnej. Dostępne dane epidemiologiczne wskazują, że 5-10/1000 pacjentów z grup wysokiego ryzyka (choroby nowotworowe, neutropenia, zabiegi operacyjne układu pokarmowego, wcześniaki, pacjenci powyżej 70 r.ż.) ulegnie zakażeniu układu krwionośnego z powodu *Candida* (8-10% zakażeń szpitalnych krwi).

Szacuje się, że za 60% inwazyjnych chorób grzybiczych u pacjentów dorosłych po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych odpowiada *Aspergillus*.

Inwazyjna aspergiloza płucna jest najcięższą postacią zakażenia układu oddechowego przez grzyby z rodzaju *Aspergillus*. U około 50% pacjentów stwierdza się rozsiew grzyba do innych narządów: mózgu, wątroby, nerek, układu pokarmowego.

Aspergilozę mózgu spotyka się u 10-15% chorych z inwazyjną aspergilozą płuc. Śmiertelność w grupie pacjentów z upośledzoną odpornością jest bardzo wysoka i wynosi 95%, zaś u osób z prawidłową odpornością – 40-65%.

Do wystąpienia układowych zakażeń grzybiczych predysponują przede wszystkim stany upośledzenia odporności. Najważniejszym czynnikiem sprzyjającym rozwojowi grzybicy jest neutropenia, zwłaszcza głęboka ($< 0,2 \times G/l$) i długotrwała (> 9 dni) oraz limfopenia, w tym głównie dotycząca limfocytów CD4+. Zaburzenia te mogą być wynikiem m.in. procesu chorobowego, stosowanej chemioterapii, radioterapii lub immunosupresji i predysponują pacjenta do zakażenia drożdżakami oraz grzybami pleśniowymi. Ryzyko zakażenia zwiększa również przebyta splenektomia. Dodatkowym czynnikiem sprzyjającym zakażeniom jest uszkodzenie struktury i funkcji narządów w efekcie procesu zapalnego o innej etiologii, toksycznego działania leków, diagnostycznych zabiegów chirurgicznych, stosowania cewników dożylnych, zabiegów chirurgicznych w zakresie jamy brzusznej czy klatki piersiowej. Zapalenie błony śluzowej przewodu pokarmowego i uszkodzenie skóry stanowią ryzyko zakażenia głównie drożdżakami, przebyte infekcje układu oddechowego zwiększają prawdopodobieństwo inwazyjnej aspergilozy. Zakażeniom grzybiczym towarzyszą również uszkodzenia i zaburzenia funkcji narządów w następstwie cukrzycy, niewydolności nerek i wątroby, w przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc. Istotnym czynnikiem jest długotrwałe leczenie antybiotykami, zwłaszcza o szerokim spektrum, powodujące zniszczenie endogennej flory bakteryjnej i kolonizację tych miejsc przez grzyby.

Obraz kliniczny układowych zakażeń grzybiczych jest mało charakterystyczny, podobny do zakażeń o etiologii wirusowej lub bakteryjnej. W każdym przypadku prawdopodobnej infekcji grzybiczej istnieje konieczność przeprowadzenia dodatkowych badań lekowrażliwości oraz monitorowania skuteczności leczenia.

Do najczęstszych objawów klinicznych zakażenia grzybiczego należy gorączka. Podejrzenie grzybicy powinno nasuwać utrzymywanie się stanów gorączkowych u chorych z neutropenią, długotrwałe leczone antybiotykami. W około 10% przypadków zakażenia grzybicze przebiegają bez gorączki, a u około 10% chorych rozwija się wstrząs septyczny. Objawy ze strony zajętego narządu nie są specyficzne.

Śmiertelność w układowych zakażeniach grzybiczych sięga 30-70%.

Rokowanie zależy od postaci kandydozy. W postaci skórnej i śluzówkowej rokowanie jest dobre, natomiast w narządowej i rozsianej – poważne. W kandydozie wątroby i śledziony ryzyko zgonu jest bardzo duże. Śmiertelność w przypadku kandydemii wynosi od 20-40%.

Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi oraz opiniami ekspertów klinicznych za technologie alternatywne wobec liposomalnej amfoterycyny B (L-AmB) w leczeniu grzybicy układowej należy uznać: kompleks lipidowy amfoterycyny B, izawukonazol oraz echinokandyny (kaspofungina, mykafungina, anidulafungina).

Echinokandyny pominięto jako komparator ze względu na ich ewentualną nieskuteczność w zakażeniu ośrodkowego układu nerwowego – OUN (*British Medical Association oraz Royal Pharmaceutical Society, British National Formulary (BNF) 79, September 2018 – March 2019*).

Ponadto, zgodnie z ChPL Cresemba, izawukonazol zalecany jest u osób dorosłych w leczeniu inwazyjnej aspergilozy oraz mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest uznane za właściwe. We wskazaniach brak jest leczenia zakażeń wywołanych przez grzyby drożdżakowe *Candida*, które stanowią wnioskowane wskazanie (zgodnie z wnioskiem terapia powinna obejmować zarówno zakażenie *Candida* jak i *Aspergillus*).

Biorąc powyższe pod uwagę, za komparator dla wnioskowanej technologii przyjęto kompleks lipidowy amfoterycyny B (ABLCL).

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Amfoterycyna B jest makrocyklicznym, polienowym antybiotykiem przeciwgrzybiczym wytwarzanym przez promieniowce *Streptomyces nodosus*. Liposomy są zamkniętymi, kulistymi pęcherzykami zbudowanymi z różnych substancji amfifilowych, np. fosfolipidów. Fosfolipidy w roztworach wodnych układają się w dwuwarstwową błonę. Lipofilowe właściwości amfoterycyny B umożliwiają jej wbudowanie się w lipidową błonę liposomów.

Amfoterycyna B wykazuje działanie grzybostatyczne lub grzybobójcze w zależności od stężenia, jakie osiąga w płynach ustrojowych, oraz od wrażliwości komórek grzyba. Uważa się, że lek działa przez wiązanie się ze sterolami w błonie komórkowej grzybów, w następstwie czego dochodzi do zmiany przepuszczalności umożliwiającej swobodny przepływ znacznej liczby niewielkich cząsteczek. Ponieważ błony komórkowe u ssaków również zawierają związki z grupy steroli, uważa się, że uszkodzenie komórek ludzkich i komórek grzyba po podaniu amfoterycyny B może mieć podobny mechanizm.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) AmBisome jest wskazany w:

- leczeniu ciężkich układowych i (lub) głębokich zakażeń grzybiczych;
- empirycznym leczeniu w przypadkach podejrzenia zakażenia grzybiczego u pacjentów z gorączką i neutropenią, gdy gorączka nie ustąpiła po zastosowaniu antybiotyków o szerokim zakresie działania, a w odpowiednich badaniach nie było możliwe określenie wywołującej zakażenie bakterii lub wirusa.

Do zakażeń skutecznie leczonych produktem leczniczym AmBisome należą: rozsiana kandydoza, aspergiloza, mukormykoza, kryptokokowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych.

AmBisome nie należy stosować w leczeniu pospolitych zakażeń grzybiczych bez objawów klinicznych, rozpoznanych jedynie na podstawie dodatknych wyników prób skórnych lub badań serologicznych.

Wnioskowane wskazanie – „grzybica układowa” znajduje odzwierciedlenie we wskazaniach zarejestrowanych dla ocenianego leku.

Ocena skuteczności (klinicznej i praktycznej) oraz bezpieczeństwa stosowania, w tym ocena relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Do analizy włączono:

- Fleming 2001 – prospektywne badanie porównujące stosowanie AmBisome (liposomalna amfoterycyna B, L-AmB) z Abelcet (kompleks lipidowy amfoterycyny B, ABLC). Do badania włączono 75 pacjentów z białaczką, u których łącznie zidentyfikowano 82 przypadki infekcji o podejrzanym lub potwierdzonym podłożu grzybiczym. Mediana okresu leczenia w grupie ABLC wynosiła 10 dni, natomiast w grupie L-AmB 15 dni;
- Wingard 2000 – wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, randomizowane badanie kliniczne porównujące liposomalną amfoterycynę B (L-Amph-3, AmBisome) w dawce 3 mg/kg/d, liposomalną amfoterycynę B (L-Amph-5, AmBisome) w dawce 5 mg/kg/d oraz amfoterycynę B kompleks lipidowy (ABLC 5, Abelcet) w dawce 5 mg/kg/d. Do badania włączono 244 pacjentów neutropenicznych, w tym 85 było leczonych L-Amph-3, 81- L-Amph-5 i 78 – ABLC-5. Okres leczenia wynosił maksymalnie 42 dni.

W ramach przedstawionych publikacji oceniano m.in. następujące punkty końcowe:

- całkowitą odpowiedź na leczenie (CR, ang. *complete response*) oznaczającą całkowite ustąpienie objawów, w szczególności gorączki;
- częściową odpowiedź na leczenie (PR, ang. *partial response*) oznaczającą znaczną poprawę stanu klinicznego oraz wyników badań radiologicznych w przypadku negatywnego wyniku badań na obecność patogenów grzybiczych pod koniec terapii.

Skuteczność kliniczna

Fleming 2001

Wyniki badania Fleming 2001 wykazały, że istotna statystycznie ogólna odpowiedź na leczenie wystąpiła u 15/39 (39%) pacjentów w grupie leczonej lekiem AmBisome oraz u 27/43 (63%) pacjentów w grupie leczonej lekiem Abelcet.

Wśród 30 pacjentów leczonych empirycznie z powodu podejranej infekcji grzybiczej (nieskuteczność leczenia antybiotykami o szerokim spektrum działania) odnotowano istotną statystycznie ogólną odpowiedź u 8/13 (62%) pacjentów leczonych AmBisome oraz u 16/17 (94%) pacjentów leczonych Abelcet.

Wingard 2000

W ramach badania Wingard 2000 zaobserwowano dreszcze (*chills/rigors*) podczas infuzji w dniu podania pierwszej dawki:

- u 18,8% pacjentów przyjmujących L-Amph-3 (AmBisome);
- u 23,5% pacjentów przyjmujących L-Amph-5 (AmBisome);
- u 79,5% pacjentów przyjmujących ABLC-5 (Abelcet).

Wyniki w zakresie odpowiedzi na leczenie wykazały:

- powodzenie leczenia odnotowano:

- u 40% pacjentów przyjmujących L-Amph-3 (AmBisome);
- u 42% pacjentów przyjmujących L-Amph-5 (AmBisome);
- u 33,3% pacjentów przyjmujących ABLC-5 (Abelcet);
- niepowodzenie leczenia odnotowano:
 - u 60% pacjentów przyjmujących L-Amph-3 (AmBisome);
 - u 58% pacjentów przyjmujących L-Amph-5 (AmBisome);
 - u 66,6% pacjentów przyjmujących ABLC-5 (Abelcet).

Bezpieczeństwo

Fleming 2001

W badaniu Fleming 2001 odnotowano:

- łagodne-umiarkowane działania niepożądane związane z infuzją:
 - u 36% pacjentów przyjmujących AmBisome;
 - u 70% pacjentów przyjmujących Abelcet.
- łagodna hepatotoksyczność:
 - u 43% pacjentów przyjmujących AmBisome;
 - u 19% pacjentów przyjmujących Abelcet.

Wingard 2000

W badaniu Wingard 2000 odnotowano w zakresie:

- nefrotoksyczności:
 - 1,5 x wyjściowa wartość kreatyniny:
 - u 29,4% pacjentów przyjmujących L-Amph-3 (AmBisome);
 - u 25,9% pacjentów przyjmujących L-Amph-5 (AmBisome);
 - u 62,8% pacjentów przyjmujących ABLC-5 (Abelcet);
 - 2 x wyjściowa wartość kreatyniny:
 - u 14,1% pacjentów przyjmujących L-Amph-3 (AmBisome);
 - u 14,8% pacjentów przyjmujących L-Amph-5 (AmBisome);
 - u 42,3% pacjentów przyjmujących ABLC-5 (Abelcet);
 - 3 x wyjściowa wartość kreatyniny:
 - u 5,9% pacjentów przyjmujących L-Amph-3 (AmBisome);
 - u 6,2% pacjentów przyjmujących L-Amph-5 (AmBisome);
 - u 26,9% pacjentów przyjmujących ABLC-5 (Abelcet);
- średniej zmiany, od wyjściowej do szczytowej wartości kreatyniny w surowicy:
 - 0,5 mg/dL u pacjentów przyjmujących L-Amph-3 (AmBisome);
 - 0,4 mg/dL u pacjentów przyjmujących L-Amph-5 (AmBisome);
 - 1,0 mg/dLu pacjentów przyjmujących ABLC-5 (Abelcet);
- szczytowej średniej wartości kreatyniny:

- 1,3 mg/dL u pacjentów przyjmujących L-Amph-3 (AmBisome);
- 1,2 mg/dL u pacjentów przyjmujących L-Amph-5 (AmBisome);
- 1,8 mg/dL u pacjentów przyjmujących ABLC-5 (Abelcet);
- częstości występowania reakcji związanych z infuzją:
 - dreszcze (*chills/rigors*):
 - dzień 1:
 - u 18,8% pacjentów przyjmujących L-Amph-3 (AmBisome);
 - u 23,5% pacjentów przyjmujących L-Amph-5 (AmBisome);
 - u 79,5% pacjentów przyjmujących ABLC-5 (Abelcet);
 - dzień 2-5:
 - u 21,0% pacjentów przyjmujących L-Amph-3 (AmBisome);
 - u 24,3% pacjentów przyjmujących L-Amph-5 (AmBisome);
 - u 50,7% pacjentów przyjmujących ABLC-5 (Abelcet);
 - gorączka – wzrost temperatury $\geq 1,0^{\circ}\text{C}$
 - dzień 1:
 - u 23,5% pacjentów przyjmujących L-Amph-3 (AmBisome);
 - u 19,8% pacjentów przyjmujących L-Amph-5 (AmBisome);
 - u 55,7% pacjentów przyjmujących ABLC-5 (Abelcet);
 - dzień 2-5:
 - u 19,8% pacjentów przyjmujących L-Amph-3 (AmBisome);
 - u 28,45% pacjentów przyjmujących L-Amph-5 (AmBisome);
 - u 45,1% pacjentów przyjmujących ABLC-5 (Abelcet);
 - ogółem:
 - dzień 1:
 - u 51,8% pacjentów przyjmujących L-Amph-3 (AmBisome);
 - u 48,1% pacjentów przyjmujących L-Amph-5 (AmBisome);
 - u 88,5% pacjentów przyjmujących ABLC-5 (Abelcet);
 - dzień 2-5:
 - u 49,4% pacjentów przyjmujących L-Amph-3 (AmBisome);
 - u 44,6% pacjentów przyjmujących L-Amph-5 (AmBisome);
 - u 66,2% pacjentów przyjmujących ABLC-5 (Abelcet).

Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

Zgodnie z ChPL AmBisome:

- do najczęściej ($\geq 1/10$) występujących działań niepożądanych należą: hipokaliemia, nudności, wymioty, dreszcze, gorączka;

- do często (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$) występujących działań niepożądanych należą: hiponatremia, hipokalcemia, hipomagnezemia, hiperglikemia, ból głowy, częstoskurcz, niedociśnienie tętnicze, rozszerzenie naczyń krwionośnych, zaczerwienienie skóry, duszność, biegunka, ból brzucha, nieprawidłowe wyniki prób wątrobowych, hiperbilirubinemia, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej, zwiększenie stężenia kreatyniny oraz mocznika we krwi, wysypka, bóle pleców, ból w klatce piersiowej.

Nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa dotyczących amfoterycyny B na stronach Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Agencji ds. Żywności i Leków, ang. *Food and Drug Administration – FDA*) oraz Europejskiej Agencji Leków (ang. *European Medicines Agency – EMA*).

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wnioskowane wskazanie jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji. W związku z faktem, że lek zarejestrowano w ww. wskazaniach, można wnioskować, że relacja ta jest pozytywna.

Zdaniem większości ekspertów klinicznych korzyści zdrowotne związane z zastosowaniem leku AmBisome u chorych z rozpoznaniem grzybicy układowej są większe niż ryzyko stosowania.

Ograniczenia analizy

Podstawowym ograniczeniem analizy jest fakt, iż odsetek pacjentów odpowiadający analizowanemu problemowi jest niewielki. W obu badaniach tylko niewielka część leczonych pacjentów miała potwierdzoną infekcję grzybiczą wywołaną przez *C. albicans* i/lub *Aspergillus spp.*

Dodatkowo na niepewność powyższych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- w badaniu Wingard 2000 jako pierwszorzędowy punkt końcowy przyjęto częstość występowania dreszczy przy podaniu pierwszej dawki leku;
- we włączonych badaniach podejrzwane/potwierdzone infekcje grzybicze dotyczyły tylko części narządów/układów, które mogłyby być objęte grzybicą głęboką;
- pacjenci w badaniach stosowali terapie wspomagające, co może wpływać na wyniki przez nich uzyskiwane.

Efektywność technologii alternatywnych

Dane dotyczące efektywności klinicznej technologii alternatywnej przedstawiono w części dotyczącej skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa ocenianej technologii.

Natomiast dane dotyczące działań niepożądanych z ChPL Abelcet.

Do najczęściej ($\geq 1/10$) i często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) występujących działań niepożądanych należą: zwiększenie stężenia kreatyniny, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej, zwiększenie stężenia mocznika we krwi, tachykardia, zaburzenia rytmu serca, małopłytkowość, ból głowy, drżenie, duszność, astma, nudności, wymioty, ból brzucha, zaburzenie czynności nerek, w tym niewydolność nerek, wysypka, hiperbilirubinemia, hipokaliemia, zaburzenie równowagi elektrolitowej, w tym zwiększenie stężenia potasu we krwi, zmniejszenie stężenia magnezu we krwi, nadciśnienie, niedociśnienie, nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby.

Ocena konkurencyjności cenowej

Informacje kosztowe dla komparatorów zaczerpnięto z bazy Holenderskiego Instytutu ds. Opieki Zdrowotnej (Zorginstituut Nederland, ZN). W przypadku wnioskowanej interwencji dane kosztowe zaczerpnięto z omawianego zlecenia, bazy leków PHARMINDEX oraz bazy ZN.

Koszt 3-tygodniowej terapii liposomalną amfoterycyną B (AmBisome – 32 fiołki) wynosi:

- [REDAKTOWANE] przy uwzględnieniu danych ze zlecenia MZ;
- 32 736,00 PLN brutto przy uwzględnieniu danych z PHARMINDEX;
- 19 920,00 PLN przy uwzględnieniu danych z bazy ZN;

Przy uwzględnieniu dla AmBisome dawkowania i okresu terapii ze zlecenia MZ oraz dla Abelcet dawkowania i okresu terapii z ChPL, koszty liposomalnej postaci amfoterycyny B (AmBisome) oraz koszty terapii kompleksem lipidowym amfoterycyny B (Abelcet) dla pacjenta o średniej wadze 70 kg, wynoszą:

- liposomalna amfoterycyna B (AmBisome) – 21-dniowa terapia:
 - [REDAKTOWANE] wg zlecenia MZ;
 - 27 452,25 PLN wg ZN;
- kompleks lipidowy amfoterycyny B (Abelcet) – 14-dniowa terapia:
 - 25 480,00 PLN wg ZN.

Ograniczenia

Interpretując powyższe wyniki należy mieć na uwadze, że w przypadku komparatora jego cena została zaczerpnięta z bazy ZN i przeliczona zgodnie ze średnim kursem walut NBP na dzień 04.11.2019 (1 € = 4,25 PLN). Ponadto brak jest informacji, czy jest to cena brutto czy netto. W związku z powyższym, porównywanie kosztu terapii ocenianej technologii z kosztem terapii technologii alternatywnej jest ograniczone.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego i świadczeniobiorców

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego populacja pacjentów z rozpoznaniem grzybica układu i wskazaniami do leczenia liposomalną postacią amfoterycyny B obejmuje około 200 pacjentów rocznie.

Przy założeniu zakresu liczebności populacji docelowej na poziomie 200 osób oraz danych kosztowych i czasu trwania terapii zgodnej z wnioskiem (3 tyg.), wydatki płatnika publicznego będą wynosić [REDAKTOWANE]

Ograniczenia analizy

Ograniczeniem analizy jest brak możliwości określenia rzeczywistej liczebności populacji w której lek może być stosowany. Ponadto istnieją niepewności związane m.in. z rzeczywistą ceną leku, wagą pacjentów oraz czasem terapii, tym samym przedstawione wyliczenia mają wyłącznie charakter poglądowy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono rekomendacje kliniczne:

- Infectious Diseases Society of America (IDSA Candida 2016, USA) odnoszące się do praktyki klinicznej dotyczącej:
 - kandydemii u osoby bez neutropenii / kandydemii u osoby z neutropenią / kandydozy w jamie brzusznej – jako terapię początkową zaleca się stosowanie echinokandyn (kaspofungina, mykafungina, andulafungina). W przypadku nietolerancji, ograniczonej dostępności lub oporności na dane leki przeciwgrzybicze zaleca się stosowanie alternatywnych terapii flukonazolem, lub amfoterycyną B;

- przewlekłej kandydozy rozsianej, kandydozy wątroby i śledziony – jako terapię początkową zaleca się stosowanie echinokandyn (kaspofungina, mykafungina, andulafungina) lub terapii postacią lipidową AmB. Następnie zaleca się stosowanie flukonazolu;
- grzybicze zapalenie wsierdza – w początkowej terapii zaleca się postać lipidową AmB z lub bez flucytozyny lub echinokandyny. U pacjentów stabilnych klinicznie z potwierdzoną wrażliwością na flukonazol zalecana jest terapia „step-down“ flukonazolem. Natomiast w przypadku zakażenia szczepem opornym na flukonazol, stosuje się doustny worykonazol lub pozakonazol;
- grzybicze zapalenie żył – stosuje się postać lipidową AmB lub flukonazol, lub echinokandyny. Należy rozważyć terapię „step-down“ flukonazolem u pacjentów, którzy początkowo odpowiedzieli na AmB lub echinokandynę, są stabilni klinicznie i wykazują wrażliwość na flukonazol;
- grzybicze zapalenie stawów – stosuje się flukonazol lub echinokandyny, a następnie flukonazol. Wskazuje się również na możliwość zastosowania postaci lipidowej AmB, a następnie flukonazolu;
- kandydozy ośrodkowego układu nerwowego – w początkowym etapie leczenia zaleca się postać liposomalną AmB z doustną flucytozyną lub bez. W przypadku terapii „step-down“ po odpowiedzi organizmu pacjenta na leczenie początkowe zaleca się flukonazol;
- kandydurii bezobjawowej – leczenie środkami przeciwgrzybiczymi nie jest zalecane, chyba że pacjent należy do grupy wysokiego ryzyka rozsiewu. W przypadku pacjentów poddawanych zabiegom urlogicznym należy stosować doustnie flukonazol, lub konwencjonalną postać AmB;
- grzybiczego objawowego zapalenia pęcherza moczowego – zaleca się stosowanie flukonazolu, natomiast w przypadku szczepów opornych na flukonazol stosuje się konwencjonalną postać AmB lub flucytozynę;
- grzybiczego odmiedniczkowego zapalenia nerek – w przypadku szczepów wrażliwych na flukonazol zaleca się doustny flukonazol, natomiast w przypadku:
 - szczepów *C. glabrata* opornych na flukonazol: konwencjonalna postać AmB, z lub bez doustnej flucytozyny lub monoterapia doustną flucytozyną;
 - szczepów *C. krusei*: konwencjonalna postać AmB;
- kandydozy sromu i pochwy – w leczeniu niepowikłanego zapalenia sromu i pochwy wywołanego przez *Candida* zaleca się miejscowe środki przeciwgrzybicze. Alternatywnie, w leczeniu niepowikłanego grzybiczego zapalenia sromu i pochwy zaleca się doustny flukonazol. W przypadku zapalenia sromu i pochwy wywołanego przez szczepy *C. glabrata*, które nie reagują na doustne azole, alternatywą jest leczenie miejscowym dopochwowym kwasem borowym, dopochowe czopki nystatynowe, a także miejscowe leczenie 17% kremem flucytozyny w monoterapii lub w połączeniu z 3% kremem AmB;
- kandydozy jamy ustnej i gardła – w panelu leków zalecanych wymienia się: klotrimazol, mikropazol, nystatyny, flukonazol, itrakonazol, pozakonazol, worykonazol, dożylna echinokandyna lub dożylną konwencjonalną postać AmB;
- kandydozy przełyku – w przypadku kandydozy przełyku wymagana jest ogólnoustrojowa terapia przeciwgrzybicza. Zaleca się doustny flukonazol. W

przypadku złej tolerancji terapii doustnej zalecane jest leczenie dożylnie z zastosowaniem flukonazolu, echinokandyn, lub konwencjonalnej postaci AmB;

- Infectious Diseases Society of America (IDSA Aspergillus 2016, USA) odnoszące się do praktyki klinicznej dotyczącej:
 - inwazyjnej aspergilozy płucnej (ang. *invasive pulmonary aspergillosis*, IPA), inwazyjnej aspergilozy zatok, aspergilozy tchawiczo-oskrzelowej, aspergilozy ośrodkowego układu nerwowego, aspergilozy w obrębie serca, grzybicznego zapalenia szpiku kostnego oraz septycznego zapalenia stawów, aspergilozy otrzewnej – terapia podstawowa obejmuje stosowanie worykonazolu. W terapii alternatywnej wskazuje się stosowanie postaci liposomalnej AmB, izawukonazolu, w terapii ratunkowej: kompleksu lipidowego AmB, kaspofunginy, mykafunginy, pozakonazolu, lub itrakonazolu;
 - empirycznej i zapobiegawczej terapii przeciwgrzybiczej – zaleca się stosowanie postaci liposomalnej AmB, kaspofunginy, mykafunginy, worykonazolu;
- Rekomendacje diagnostyki, terapii i profilaktyki antybiotykowej zakażeń w szpitalu (2015, Polska) w leczeniu:
 - kandydemii u osoby bez neutropenii – w pierwszej linii zaleca się stosowanie flukonazolu. Jeżeli do zakażenia doszło u pacjenta wcześniej otrzymującego flukonazol lub skolonizowanego przez szczep *Candida spp.* oporny na flukonazol lub stan chorego jest ciężki, należy podać echinokandynę lub amfoterycynę B do czasu weryfikacji mykogramem;
 - grzybiczego objawowego zapalenia pęcherza moczowego – zaleca się stosowanie flukonazolu, natomiast w przypadku szczepów *Candida spp.* opornych na flukonazol stosuje się amfoterycynę B lub flucytozynę;
 - grzybiczego odmiedniczkowego zapalenia nerek – stosuje się flukonazol lub amfoterycynę B;
 - kandydozy sromu i pochwy – w zakażeniach niepowikłanych zalecane jest stosowanie środków miejscowo lub jednorazowe podanie flukonazolu;
 - kandydozy jamy ustnej i gardła – zalecane jest stosowanie miejscowo klotrimazolu lub nystatyny, ewentualnie flukonazolu;
 - kandydozy przełyku – zaleca się stosowanie flukonazolu, w przypadku szczepów opornych na flukonazol można zastosować echinokandynę lub amfoterycynę B.

Nie odnaleziono żadnych rekomendacji refundacyjnych odnoszących się do finansowania przedmiotowego leku we wnioskowanym wskazaniu.

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 16.10.2019 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.4673.2019.AK), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego AmBisome (amphotericinum B), proszek do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka á 50 mg we wskazaniu: grzybica układowa (ICD-10: B37), finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii, na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.), na podstawie 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, leku AmBisome (amphotericinum B) we wskazaniu: grzybica układowa oraz raportu nr WS.422.1.2019, AmBisome (amphotericinum B) we wskazaniu: grzybica układowa (ICD-10: B37) Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych.