



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 24/2022 z dnia 21 marca 2022 roku

w sprawie oceny leku Cresemba (isawukonazol) we wskazaniach: leczenie inwazyjnej aspergilozy u pacjentów dorosłych, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane; leczenie mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:

- *Cresemba (isawukonazol), kapsułki twarde, 100 mg, 14 kaps., kod GTIN: 07640137532321;*
- *Cresemba (isawukonazol), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 200 mg, 1 fiol. 10 ml, kod GTIN: 07640137532352;*

we wskazaniach:

- *leczenie inwazyjnej aspergilozy u pacjentów dorosłych, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane;*
- *leczenie mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane.*

Produkty lecznicze Cresemba mają być dostępne w ramach dwóch kategorii dostępności refundacyjnej: w aptece na receptę za odpłatnością ryczałtową (kapsułki twarde); w ramach katalogu chemioterapii bezpłatnie (kapsułki twarde i proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji), w ramach nowej grupy limitowej.

Rada Przejrzystości nie zgłasza uwag do propozycji instrumentu dzielenia ryzyka.

Uzasadnienie

Aspergillus odpowiada za 60% inwazyjnych chorób grzybiczych (IFD - invasive fungal disease) u dorosłych pacjentów po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych. Najważniejszym czynnikiem sprzyjającym zakażeniu jest długotrwała i głęboka neutropenia, najczęściej w wyniku stosowania cytostatyków i przewlekłego leczenia dużymi dawkami glikokortykosteroidów. Grupą najbardziej podatną na zakażenie są pacjenci po przeszczepieniu szpiku i narządów litych, chorzy leczeni z powodu nowotworów układu krwiotwórczego, zwłaszcza z powodu ostrych białaczek i chorzy z AIDS. Inwazyjna aspergiloza płucna jest najcięższą postacią zakażenia układu oddechowego przez grzyby z rodzaju Aspergillus. Śmiertelność w grupie pacjentów z upośledzoną



odpornością jest bardzo wysoka i wynosi 95%, zaś u osób z prawidłową odpornością – 40-65%.

Zgodnie z danymi NFZ, w latach 2017-2020 każdego roku odnotowano odpowiednio 896, 933, 937, 694 pacjentów z rozpoznaniem głównym choroby wg ICD-10: B44 inwazyjna aspergiloza oraz odpowiednio 66, 46, 58, 52 pacjentów z rozpoznaniem B46 mukormykoza. Natomiast w pierwszej połowie 2021 roku odnotowano 341 i 9 pacjentów kolejno z inwazyjną aspergilozą i mukormykozą.

Problem decyzyjny

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 lutego 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2022 r. (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 18), obecnie w Polsce finansowane ze środków publicznych w zakażeniach grzybiczych są:

- w ramach refundacji aptecznej: pozakonazol; worykonazol;
- w ramach katalogu chemioterapii: pozakonazol; worykonazol.

Zgodnie z ChPL, Cresemba (izawukonazol) jest wskazana u osób dorosłych w leczeniu inwazyjnej aspergilozy. Wnioskowane do refundacji wskazanie jest zawężone do pacjentów, u których nie jest wskazane leczenie worykonazolem. Leczenie mukormykozy u pacjentów, u których nie jest wskazane leczenie amfoterycyną B jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym.

Lek Cresemba [redacted] krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych).

[redacted] W uzasadnieniach rekomendacji wskazywano na korzyści kliniczne płynące ze stosowania izawukonazolu, na podstawie wyników badań SECURE i VITAL

Dowody naukowe

Odnaleziono 10 rekomendacji (polskich i zagranicznych/międzynarodowych) dotyczących inwazyjnej aspergilozy (IA) oraz 5 rekomendacji dotyczących mukormykozy. W leczeniu inwazyjnej aspergilozy (IA), wytyczne zalecają stosowanie worykonazolu, izawukonazolu lub różnych form amfoterycyny B. W kolejnych liniach leczenia wskazywane są terapie skojarzone, np. z echinokandynami.

Worykonazol (i aktualnie również izawukonazol) uznawane są za najskuteczniejsze leki w terapii inwazyjnej aspergillozy i mają najwyższy poziom rekomendacji w zaleceniach towarzystw naukowych, np. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America; ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia

and hematopoietic stem cell transplant patients; Invasive Aspergillosis in solid-organ transplant recipients: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice.

W leczeniu mukormykozy, wytyczne wskazują jako leczenie pierwszego wyboru różne formy amfoterycyny B, pozakonazol lub terapie skojarzone oraz izawukonazol, pozakonazol lub terapie skojarzone, jako leczenie drugiego wyboru. U chorych z zaburzoną czynnością nerek, progresją choroby lub istotną toksycznością innego leczenia zaleca się stosowanie izawukonazolu.

*Wnioskodawca włączył do przeglądu systematycznego jednoramienne, prospektywne badanie kliniczne III fazy VITAL, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania izawukonazolu (ISA). Do badania włączano m.in. pacjentów z prawdopodobną lub możliwą inwazyjną aspergilozą i zaburzeniami czynności nerek oraz z prawdopodobną lub potwierdzoną mukormykozą. Włączył też randomizowane badanie III fazy SECURE, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo ISA (izawukonazolu) i worykonazolu (WOR) wśród pacjentów z inwazyjną chorobą grzybiczą (udowodnioną, prawdopodobną lub możliwą) wywołaną przez grzyby z rodzaju *Aspergillus* lub inne grzyby strzępkowe.*

W jednoramiennym, prospektywnym badaniu klinicznym III. fazy VITAL, pacjenci z inwazyjną chorobą grzybiczą (ang. invasive fungal disease, IFD), taką jak inwazyjna aspergiloza i mukormykoza, otrzymywali izawukonazol (ISA) w dawce 200 mg, co 8 godzin przez pierwsze 6 dawek, a następnie w dawce 200 mg raz dziennie. Maksymalny czas leczenia określono na 180 dni, z możliwością wydłużenia terapii w przypadku oczekiwanych korzyści klinicznych z dalszego leczenia. Pierwszorzędowy punkt końcowy badania stanowiła odpowiedź na leczenie w 42. dniu badania (odpowiedź kliniczna – powodzenie leczenia: ustąpienie wszystkich podmiotowych i przedmiotowych objawów klinicznych przypisywanych IFD lub częściowe ustąpienie podmiotowych i przedmiotowych objawów klinicznych przypisywanych IFD; niepowodzenie leczenia: brak ustąpienia jakichkolwiek podmiotowych i przedmiotowych objawów klinicznych i/lub ich pogorszenie; odpowiedź mykologiczna - powodzenie leczenia: eradykacja patogenu lub przypuszczalna eradykacja patogenu; niepowodzenie leczenia: obecność patogenu lub podejrzenie obecności patogenu). Ocenę przeprowadzono również w 84. dniu badania oraz w momencie zakończenia leczenia (EOT). Odnalezione dowody kliniczne dotyczące efektywności eksperymentalnej są ograniczone, porównanie z amfoterycyną B w przypadku pacjentów z IA wymagało wykonania porównania pośredniego, natomiast w przypadku mukormykozy odnaleziono tylko badanie jednoramienne (w którym dodatkowo wykonano porównanie z zewnętrzną grupą kontrolną). Należy mieć na uwadze, że wspomniane grzybice są chorobami rzadkimi, a Cresemba posiada status leku sierocego, ponadto w mukormykozie,

gdy leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane opcje terapeutyczne są ograniczone.

W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono jedno badanie z randomizacją (SECURE), dotyczące populacji pacjentów z inwazyjną aspergillozą. Celem badania była ocena skuteczności ISA względem standardu leczenia (wg wytycznych obowiązujących w okresie rozpoczynania badania – worykonazolu). Do badania nie kwalifikowano zatem pacjentów, u których stosowanie worykonazolu nie jest wskazane (docelowa populacja z IA we wniosku o refundację).

W 42. dniu badania w grupie pacjentów z IA (n=24), powodzenie leczenia ISA zaobserwowano u 7 (29%) pacjentów. Ocena przeprowadzona w 84. Dniu badania wskazała na powodzenie leczenia u 7/24 (29%) pacjentów z IA. W momencie zakończenia leczenia (EOT) odpowiedź na leczenie uzyskano u 8 pacjentów; do progresji choroby doszło u 11 pacjentów. Wśród wszystkich chorych z IA analizowanych w badaniu VITAL śmiertelność całkowita w dniu 42. wyniosła 13% (n = 3), a w dniu 84 - 25% (n = 6).

W przypadku mukormykozy (VITAL, publ. Marty 2016), do badania włączono 37 pacjentów, w tym 21 pacjentów, dla których terapia ISA stanowiła terapię I. linii; 11 pacjentów, u których doszło do oporności na wcześniej stosowane leczenie oraz 5 pacjentów wykazujących nietolerancję wcześniej stosowanego leczenia. Powodzenie terapii ISA w 42. dniu badania uzyskano u 4 (11%) pacjentów z mukormykozą ogółem, w tym u 1 (9%) pacjenta z podgrupy opornych na wcześniejsze leczenie i u 3 (14%) chorych otrzymujących ISA w I linii. Wszystkie odnotowane odpowiedzi stanowiły odpowiedzi częściowe. Najczęściej obserwowano stabilizację choroby: u 16 (43%) pacjentów z mukormykozą ogółem oraz kolejno u 4 (36%), 3 (60%) i 9 (43%) pacjentów w podgrupach: opornych na wcześniejsze leczenie, nietolerujących wcześniejszego leczenia i leczonych w I linii. Do progresji choroby doszło u 1 pacjenta, leczonego ISA w I linii. Z kolei powodzenie leczenia w 84. dniu zaobserwowano u 7 (19%) pacjentów z mukormykozą ogółem, w tym u 4 (36%) pacjentów opornych na wcześniejsze leczenie, 1 (20%) pacjenta z podgrupy nietolerujących wcześniejszego leczenia i u 2 (10%) pacjentów leczonych ISA w I linii. Odpowiedź całkowitą uzyskało ogółem 2 (5%) pacjentów (po 1 chorym z podgrup opornych na wcześniejsze leczenie i leczonych w I linii), a odpowiedź częściową u 5 (14%) pacjentów ogółem (3 pacjentów, którzy byli oporni na wcześniejsze leczenie, 1 chorego z nietolerancją wcześniejszego leczenia i 1 chorego leczonego ISA w I linii). Stabilizację choroby obserwowano u 11 (30%) pacjentów ogółem (odpowiednio u 9 (43%) i 2 (40%) pacjentów nietolerujących wcześniejszego leczenia i leczonych w I linii). Progresję choroby stwierdzono u 1 pacjenta, z podgrupy chorych opornych na wcześniejszą terapię. Ocenę odpowiedzi w dniu zakończenia leczenia (EOT) przeprowadzono u 35 z 37 chorych (dwóch chorych

kontynuowało leczenie po 180. dniu). Powodzenie leczenia odnotowano u 11 (31%) pacjentów ogółem, w tym u 4 (36%) pacjentów opornych na wcześniejsze leczenie, 1 (20%) (n = 1) pacjenta z podgrupy nietolerujących wcześniejszego leczenia i 6 (32%) pacjentów leczonych ISA w I linii. Do 42. dnia badania odnotowano 14 zgonów (śmiertelność całkowita wyniosła 38%), a do dnia 84 - 16 zgonów (43%). Wśród chorych otrzymujących ISA w I. linii, do 42. dnia odnotowano 7 zgonów, a do dnia 84 – 9, z czego 8 zostało ocenione, jako związane z progresją inwazyjnej choroby grzybiczej.

Problem ekonomiczny

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, koszty terapii inwazyjnej aspergilozy preparatami Cresemba u jednego pacjenta w perspektywie NFZ wynosi [redacted] oraz w perspektywie wspólnej [redacted]. Koszt inkrementalny w perspektywie NFZ wynosi [redacted] oraz w perspektywie wspólnej [redacted].

Koszt terapii mukormykozy u jednego pacjenta w perspektywie NFZ wynosi [redacted] oraz w perspektywie wspólnej wynosi [redacted].

Koszt inkrementalny w perspektywie NFZ wynosi [redacted] oraz w perspektywie wspólnej [redacted].

Różnice w kosztach wynikają bezpośrednio z obowiązującego sposobu rozliczania leczenia grzybic w ramach JGP. Obecnie świadczeniodawca ponosi koszty leków rozliczanych w ramach JGP. Koszt leku często znacząco przewyższa wartość hospitalizacji dla poszczególnych JGP. Wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Cresemba spowoduje (dla kosztu terapii jednego pacjenta) w inwazyjnej aspergilozie: [redacted] kosztów [redacted] analizy, natomiast w mukormykozie: [redacted] kosztów leczenia, zaś [redacted] kosztów leczenia. Po uzyskaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dla leku Cresemba jego koszty ponosiłby w znacznej większości NFZ. Największy wpływ na wysokość kosztów inkrementalnych w obu wskazaniach ma czas trwania leczenia lekiem Cresemba.

Główne argumenty decyzji

Według opinii klinicysty hemato-onkologa, najważniejsze zalety izawukonazolu w stosunku do innych terapii dostępnych w leczeniu inwazyjnej choroby grzybiczej to: bardzo dobra biodostępność, brak konieczności modyfikacji dawki w niewydolności nerek, umiarkowanych zaburzeniach czynności wątroby oraz w podeszłym wieku. Obecność dwóch postaci (dożylniej i doustnej) oraz długi

okres półtrwania (po podaniu dawki nasycającej, pozwala szybko osiągnąć poziom terapeutyczny), który warunkuje wygodne stosowanie leku raz na dobę.

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.4232.1.2022 „Wniosek o objęcie refundacją leku Cresemba (izawukonazol) we wskazaniach: leczenie inwazyjnej aspergilozy u pacjentów dorosłych, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz leczenie mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane”. Data ukończenia: 9 marca 2022 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Pfizer Polska Sp. z o. o.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Pfizer Polska Sp. z o. o. 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: Pfizer Polska Sp. z o. o.