



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Opinia Rady Przejrzystości

nr 178/2019 z dnia 17 czerwca 2019 roku

w sprawie substancji czynnej posaconasolum we wskazaniach pozarejestacyjnych: ostra białaczka limfoblastyczna wysokiego ryzyka u dzieci poniżej 18 r.ż., nawrót ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci poniżej 18 r.ż., nawrót ostrej białaczki szpikowej u dzieci poniżej 18 r.ż

*Rada Przejrzystości uważa za zasadną kontynuację refundacji leków zawierających substancję czynną posaconasolum we wskazaniach pozarejestacyjnych: ostra białaczka limfoblastyczna wysokiego ryzyka u dzieci poniżej 18 r.ż., nawrót ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci poniżej 18 r.ż., nawrót ostrej białaczki szpikowej u dzieci poniżej 18 r.ż.*

#### Uzasadnienie

*Ryzyko inwazyjnej choroby grzybiczej jest wysokie u wszystkich pacjentów poddawanych terapii z powodu ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL) oraz ostrej białaczki szpikowej (AML), dlatego zapobieganie i leczenie tych zakażeń stanowi warunek skuteczności leczenia choroby podstawowej.*

*W ramach aktualizacji wyszukiwania dowodów naukowych odnaleziono 1 badanie (Döring 2017) spełniające kryteria włączenia do analizy, w którym wśród 31 pacjentów stosujących pozakonazol w postaci zawiesiny było 3 chorych z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL), 2 z nawrotową ostrą białaczką limfoblastyczną (ALLR) oraz 2 z nawrotową ostrą białaczką szpikową (AMLR). U żadnego z tych pacjentów podczas stosowania pozakonazolu w ciągu 108-dniowego okresu obserwacji nie wystąpiły zakażenia grzybicze.*

*W grupie 31 pacjentów stosujących pozakonazol w postaci zawiesiny doustnej wystąpiły 2 zgony, przy czym żaden nie był spowodowany zastosowanym leczeniem. Zdarzenia niepożądane wystąpiły u 3 pacjentów: u dwóch były to nudności, a u jednego krótkotrwałą utratą apetytu. Analiza bezpieczeństwa podobnie jak w raporcie nr OT.434.16.2016 wykazała hepatotoksyczne działanie pozakonazolu (objawiające się w postaci podwyższonego poziomu AST i ALT).*

*Dużym ograniczeniem powyższej analizy jest bardzo mała populacja pacjentów z wnioskowanymi wskazaniami biorąca udział w badaniu oraz brak porównania*



z innymi lekami przeciwgrzybiczymi stosowanymi we wnioskowanych wskazaniach. Dowody aktualne, jak i wcześniej zgromadzone, wydają się wskazywać, że pozakonazol nie różni się od innych leków z grupy azoli w ocenie skuteczności ich stosowania, a profil bezpieczeństwa jest zbliżony w tych grupach leków, z niewielką przewagą pozakonazolu w ocenie parametrów biochemicznych.

W ramach aktualizacji wytycznych klinicznych odnaleziono 3 rekomendacje odnoszące się do profilaktyki i leczenia zakażeń grzybiczych w trakcie leczenia białaczek i jedną dotyczącą wyłącznie leczenia zakażeń grzybiczych w przypadku ostrej białaczki limfoblastycznej.

W polskich wytycznych (PTOiHD 2016) zawarto zalecenie stosowania profilaktyki przeciwgrzybiczej u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka, m.in. u chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną i ostrą białaczkę szpikową, ze wskazaniem na pozakonazol w postaci doustnej jako lek pierwszego wyboru. Pozakonazol nie jest wymieniany jako opcja terapeutyczna u dzieci z ostrymi białaczkami, natomiast jest zalecany w leczeniu inwazyjnej aspergilozy oraz w drugiej linii leczenia mukormykozy.

Rekomendacje NCCN 2019 oraz ECIL 2017 odnoszą się do ogólnej populacji pacjentów, bez wyszczególniania zaleceń dla populacji pediatrycznej. Amerykańskie wytyczne NCCN 2019 wymieniają pozakonazol jako opcję terapeutyczną w profilaktyce przeciwgrzybiczej w przypadku ostrej białaczki szpikowej przy współwystępowaniu neutropenii (z silną rekomendacją kategorii 1), a także zalecają rozważenie tej opcji terapeutycznej w przypadku II linii leczenia mukormykozy oraz aspergilozy. Nie podano rekomendacji dla nawrotowej ostrej białaczki szpikowej, a w przypadku ostrej białaczki limfoblastycznej pozakonazol nie jest rekomendowany.

Europejskie wytyczne ECIL 2017 dotyczą leczenia zakażeń przeciwgrzybiczych u pacjentów z białaczką i po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych. Pozakonazol jest rekomendowany w przypadku I linii leczenia mukormykozy (ze słabą rekomendacją CIII) oraz w II linii leczenia mukormykozy i aspergilozy (z rekomendacją BII). Oprócz tego wnioskowany lek jest również zalecany w terapii podtrzymującej przy zakażeniu mukormykozą (z rekomendacją BIII), natomiast autorzy ocenili, że w przypadku kandydozy są niewystarczające dowody, aby wydać rekomendację.

Należy zwrócić uwagę, że w zamieszczonych w poprzednim raporcie rekomendacjach pozakonazol był zalecany jedynie od 13 r.ż. ze względu na brak danych odnośnie bezpieczeństwa u dzieci poniżej tego wieku. Obecnie w żadnej z odnalezionych rekomendacji nie zawarto takiego ograniczenia.

**Tryb wydania opinii**

Opinię wydano na podstawie art. 40 ustawy z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.).

Wykorzystane źródła danych:

1. Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego, raport nr: OT.4321.26.2019 oraz aneks do raportu nr: OT.434.16.2016, „Pozakonazol we wskazaniach: ostra białaczka limfoblastyczna wysokiego ryzyka, nawrót ostrej białaczki limfoblastycznej, nawrót ostrej białaczki szpikowej u dzieci poniżej 18 r.ż.”, data ukończenia: 12 czerwca 2018 r.