



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Opinia Rady Przejrzystości

nr 88/2022 z dnia 6 czerwca 2022 roku

w sprawie refundacji leków zawierających substancję czynną posaconazolom w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego

*Rada Przejrzystości uważa za zasadną kontynuację refundacji leków zawierających substancję czynną posaconazolom we wskazaniach pozarejestacyjnych:*

*I. finansowanych w ramach listy aptecznej:*

- ostra białaczka limfoblastyczna u dzieci do 18 roku życia - wtórna profilaktyka przeciwgrzybicza, ukierunkowana na wcześniej występujące zakażenia grzybicze - do czasu zakończenia chemioterapii;*
- chłoniaki złośliwe u dzieci do 18 roku życia - wtórna profilaktyka przeciwgrzybicza, ukierunkowana na wcześniej występujące zakażenia grzybicze - do czasu zakończenia chemioterapii;*
- nowotwory lite u dzieci do 18 roku życia - wtórna profilaktyka przeciwgrzybicza, ukierunkowana na wcześniej występujące zakażenia grzybicze - do czasu zakończenia chemioterapii.*

*II. finansowanych w ramach katalogu chemioterapii:*

- ostra białaczka limfoblastyczna standardowego lub pośredniego ryzyka - u dzieci do 18 roku życia:*
  - otrzymujących chemioterapię mogącą powodować długotrwałą neutropenię i u których jest duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych;*
  - wtórna profilaktyka przeciwgrzybicza, ukierunkowana na wcześniej występujące zakażenia grzybicze - do czasu zakończenia chemioterapii;*
- chłoniaki złośliwe - u dzieci do 18 roku życia:*
  - otrzymujących chemioterapię mogącą powodować długotrwałą neutropenię i u których jest duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych;*



- wtórna profilaktyka przeciwgrzybicza, ukierunkowana na wcześniej występujące zakażenia grzybicze - do czasu zakończenia chemioterapii;
- nowotwory lite - u dzieci do 18 roku życia:
  - otrzymujących chemioterapię mogącą powodować długotrwałą neutropenię i u których jest duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych;
  - wtórna profilaktyka przeciwgrzybicza, ukierunkowana na wcześniej występujące zakażenia grzybicze - do czasu zakończenia chemioterapii.

#### **Uzasadnienie**

Rada Przejrzystości oceniła zasadność objęcia refundacją (Opinia Rady Przejrzystości nr 241/2016 z dnia 8 sierpnia 2016 r.) i zasadność kontynuacji refundacji (Opinia Rady Przejrzystości nr 211/2019 z dnia 17 czerwca 2019 r.) leków zawierających substancję czynną posaconazol w wymienionych powyżej wskazaniach pozarejestacyjnych.

W okresie od ostatniej oceny Rady opublikowane zostały nowe wytyczne praktyki klinicznej: krajowe (PTHiT/PTOHD/PALG 2020), ogólnoeuropejskie (ECIL-8 2020, ESCMID/ECMM 2019) i amerykańskie (NCCN 2021 i ASCO 2020) oraz wyniki badań retrospektywnych skuteczności i/lub bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej: Zhang 2020 i Maquera-Afaray 2022 w profilaktyce pierwotnej oraz Muggeo 2018 i Madney 2019 w profilaktyce wtórnej u pacjentów poniżej 18 r.ż. z ostrą białaczką limfoblastyczną.

Wytyczne kliniczne rekomendują stosowanie pozakonazolu w pierwotnej profilaktyce przeciwgrzybiczej u pacjentów pediatrycznych z chorobą nowotworową i wysokim ryzykiem wystąpienia zakażeń grzybiczych m. in. w przypadku ostrej białaczki limfoblastycznej oraz chłoniakach złośliwych ( ASCO 2020, ECIL-8 2020, ESCMID/ECMM 2019, PTHiT/PTOHD/PALG 2020, NCCN 2021) jako postępowanie z wyboru (PTHiT/PTOHD/PALG 2020) lub postępowanie opcjonalne ( ESCMID/ECMM 2019, ECIL-8 2020, ASCO 2020, NCCN 2021).

Wytyczne kliniczne rekomendują wtórną profilaktykę przeciwgrzybiczą u dzieci ukierunkowaną na wcześniej występujący czynnik etiologiczny, przy czym pozakonazol jako opcję terapeutyczną w tym wskazaniu wymieniają jedynie zalecenia krajowe (PTHiT/PTOHD/PALG 2020).

W retrospektywnym, obserwacyjnym, jednośrodkowym badaniu Zhang 2020 obejmującym pacjentów poniżej 18 r.ż. z ostrą białaczką limfoblastyczną poddanych chemioterapii indukcyjnej wykazano 15 niższą szansę wystąpienia inwazyjnej choroby grzybiczej w grupie stosującej pozakonazol w profilaktyce pierwotnej w porównaniu do pacjentów niestosujących terapii profilaktycznej OR=0,423 (95% CI: 0,202; 0,886), p=0,023 oraz w porównaniu do pacjentów

stosujących flukonazol w profilaktyce pierwotnej OR=0,135 (95% CI 0,048; 0,357),  $p < 0,001$ . Zdiagnozowana lub podejrzewana inwazyjna choroba grzybicza (IFD) wystąpiła podczas chemioterapii indukcyjnej u 27/60 (45%) pacjentów niestosujących profilaktyki pierwotnej, u 18/70 (26%) pacjentów stosujących pozakonazol w profilaktyce pierwotnej oraz u 18/25 (72%) pacjentów stosujących flukonazol w profilaktyce pierwotnej. W badaniu wykazano, że profilaktyczne stosowanie pozakonazolu nie wiązało się z IS większym ryzykiem toksycznego uszkodzenia wątroby w porównaniu do pacjentów niestosujących pozakonazolu ( $p=0,583$  dla stopnia  $\geq 1$ ,  $p=0,163$  dla stopnia  $\geq 2$ ,  $p>0,99$  dla stopnia  $\geq 3$ ).

W retrospektywnym, jednośrodkowym badaniu Maquera-Afaray 2022 obejmującym pacjentów poniżej 13 r.ż. z nowotworami hematologicznymi, którzy otrzymywali chemioterapię lub po HSCT inwazyjna choroba grzybicza (IFD) wystąpiła u 5/47 (11%) stosujących pozakonazol w profilaktyce pierwotnej, w tym u 2/18 (11%) pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną. W analizie bezpieczeństwa wykazano IS wzrost średnich wartości prób wątrobowych podczas profilaktycznego stosowania pozakonazolu w porównaniu do wartości przed rozpoczęciem profilaktyki: ALT (70 vs 33,5 UI/l,  $p < 0,001$ ), AST (59 vs 30 UI/l,  $p < 0,001$ ). Po zakończeniu profilaktyki grzybiczej oznaczenia ALT i AST wróciły do wartości mieszczących się w zakresie normy. Objawy niepożądane związane z przewodem pokarmowym: ból brzucha 10/47 (18%) pacjentów, mdłości u 16 % pacjentów, biegunka u 7% pacjentów, wymioty u 4% pacjentów.

W retrospektywnym, wielośrodkowym badaniu Muggeo 2018 obejmującym pacjentów (N=15) z: ostrą białaczką limfoblastyczną (n=9), ostrą białaczką szpikową (n=2), chłoniakiem nieziarniczym (n=1), zespołem hemofagocytowym (n=1), anemią sierpowatą (n=1), glejakiem (n=1) w wieku 0-18 lat z potwierdzonym zakażeniem grzybiczym (mukormykozą) po chemioterapii lub HSCT oceniono bezpieczeństwo zastosowania liposomalnej amfoterycyny B w leczeniu I rzutu i profilaktycznego leczenia podtrzymującego (profilaktyka wtórna), w którym pozakonazol stanowił opcję terapeutyczną. Oceniane punkty końcowe: objawy niepożądane, śmiertelność, konieczność zmniejszenia dawek leków lub przerwania ich stosowania w ramach profilaktyki. Pozakonazol w profilaktyce wtórnej zastosowano u 9/15, która była kontynuowana u 6/9 (66,67%) pacjentów w okresie od 12-36 miesięcy. Śmiertelność wyniosła 8/15 (53%) pacjentów. Nie odnotowano: poważnych zdarzeń niepożądanych pozakonazolu, konieczności zmniejszenia dawki lub przerwania stosowania leku.

W retrospektywnym, jednośrodkowym badaniu Madney obejmującym pacjentów pediatrycznych z potwierdzonym zakażeniem grzybiczym (N=45), w tym: z ostrą białaczką szpikową (n=22, 49%), z ostrą białaczką limfoblastyczną (n=17, 38%), z guzami litymi (n=5, 11%), po allogenicznej transplantacji szpiku (n=1, 2%) oceniono pozakonazol oraz terapię skojarzoną liposomalną

*amfoterycyną B i kaspofunginą w ramach profilaktyki wtórnej. Pozakonazol stosowało 16/45 (35%) pacjentów podczas kolejnych kursów chemioterapii. Nie odnotowano poważnych działań niepożądanych. Terapię skojarzoną amfoterycyną B i kaspofunginą stosowało 3/45 (7%) pacjentów – wszyscy zmarli z postępującej choroby. Interwencję chirurgiczną zastosowano u 23/45 (51%) pacjentów. Powodzenie terapii osiągnięto u 30/45 (66%). Zakażenie grzybicze było główną przyczyną zgonu 15 pacjentów. Wskaźnik 12 tygodniowego przeżycia 77%.*

*W ramach przeprowadzonego przeglądu nie ujawniono nowych badań dotyczących zastosowania pozakonazolu w ramach pierwotnej lub wtórnej profilaktyki przeciwgrzybiczej w chłoniakach złośliwych w populacji pediatrycznej spełniających kryteria włączenia do analizy.*

*W związku z powyższym Rada uznaje za zasadną kontynuację refundacji leków zawierających substancję czynną pozakonazol w wymienionych wskazaniach.*

#### **Tryb wydania opinii**

Opinię wydano na podstawie art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 463), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 5 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 opracowania na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego nr: OT.4221.23.2022 Aneks do raportu nr: OT.4321.31.2019 „Pozakonazol we wskazaniach innych niż określone w ChPL”, data ukończenia: 2 czerwca 2022 r.