



Rekomendacja nr 80/2014

z dnia 24 marca 2014 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych

w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Noxafil (posaconazole), 40 mg/ml, zawiesina doustna, we wskazaniu: zapobieganie inwazyjnym zakażeniom grzybiczym u pacjentów po przeszczepieniu szpiku (HSCT), którzy otrzymują duże dawki leków immunosupresyjnych z powodu choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi i u których jest duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Noxafil (posaconazole), 40 mg/ml, zawiesina doustna, we wskazaniu: zapobieganie inwazyjnym zakażeniom grzybiczym u pacjentów po przeszczepieniu szpiku (HSCT), którzy otrzymują duże dawki leków immunosupresyjnych z powodu choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi i u których jest duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że zgodnie z przedstawionymi dowodami naukowymi nie wykazano różnic pomiędzy grupami pozakonazolu i flukonazolu względem wystąpienia zgonów podczas obserwacji, zgonów w okresie 112 dni, zgonów w okresie leczenia dla pozakonazolu nie zmniejszyła śmiertelności całkowitej w porównaniu z flukonazolem we wnioskowanym wskazaniu. Brak jest bezpośrednich danych porównawczych potwierdzających jednoznacznie przewagę pozakonazolu nad np. itrakonazolem, który odznacza się szerszym spektrum działania niż flukonazol.

Analizy farmakoekonomiczne wskazują na znaczne przekroczenie progu efektywności kosztowej dla zastosowania pozakonazolu we wnioskowanym wskazaniu.

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę wyniki analiz w podgrupach i dane dotyczące skuteczności pozakonazolu w innych populacjach oraz rekomendacje kliniczne towarzystw naukowych, przychyliła się do stanowiska Rady Przejrzystości, uznając za zasadne zapewnienie dostępności do wnioskowanego leczenia w ściśle zdefiniowanej populacji chorych, z udokumentowanym wysokim ryzykiem aspergilozy lub u chorych nie tolerujących flukonazolu lub itrakonazolu,



w ramach programu lekowego, pod warunkiem zapewnienia efektywności kosztowej interwencji.

Przedmiot wniosku

Podmiot odpowiedzialny, we wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, zaproponował dla produktu leczniczego Noxafil, 40 mg/ml, zawiesina doustna, cenę zbytu netto w wysokości [REDAKTOWANE] Proponowana kategoria dostępności: lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym, z poziomem odpłatności dla pacjenta: [REDAKTOWANE]

Problem zdrowotny

Wnioskowaną populację stanowią pacjenci po allogenicznym przeszczepieniu komórek krwiotwórczych (ang. *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*, allo-HSCT), którzy otrzymują duże dawki leków immunosupresyjnych z powodu choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (ang. *graft versus host disease*, GVHD) i u których jest duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych.

Inwazyjne zakażenia (IZG, ang. *Invasive Fungal Infections*), określane również głębokimi, narządowymi lub układowymi to choroby, w których patogeny grzybicze penetrują do tkanek obejmując jeden lub więcej narządów, często przybierając postać zakażenia uogólnionego przebiegającego z fungemią. Na zakażenie szczególnie narażeni są chorzy z obniżoną odpornością, w tym pacjenci z ostrą białaczką szpikową lub zespołem mielodysplastycznym otrzymujący chemioterapię mogącą powodować długotrwałą neutropenię oraz pacjenci po przeszczepieniu szpiku, którzy otrzymują duże dawki leków immunosupresyjnych z powodu GVHD (choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi, ang. *Graft-Versus-Host Disease*).

Najczęstszym czynnikiem etiologicznym inwazyjnych zakażeń grzybiczych są grzyby z grzyby z rodzaju *Candida* (ok. 60-80% zakażeń) i *Aspergillus*. Zakażenia grzybicze stanowią 9-10% wszystkich infekcji u chorych hospitalizowanych. Częstość występowania inwazyjnych zakażeń grzybiczych u pacjentów z nowotworami hematologicznymi i po transplantacji wzrasta. IZG są główną przyczyną zgonu u pacjentów z nowotworami hematologicznymi i towarzyszącą neutropenią oraz pacjentów po allo-HSCT.

Ogólne postępowanie przeciwgrzybicze można podzielić na profilaktykę, leczenie empiryczne, leczenie wyprzedzające oraz leczenie celowane. Profilaktyka przeciwgrzybicza z wykorzystaniem leków powinna być ograniczona do grupy pacjentów wysokiego ryzyka. Należy pamiętać o nienadużywaniu profilaktyki u chorych spoza grupy dużego ryzyka, a także o tym, iż żaden lek przeciwgrzybiczy w monoterapii nie zapewnia pełnej ochrony przed zakażeniem.

Opis wnioskowanego świadczenia

Produkt leczniczy Noxafil (pozakonazol) należy do grupy farmakoterapeutycznej obejmującej: Leki przeciwgrzybicze do stosowania ogólnego, pochodne triazolowe, kod ATC: J02A C04. Pozakonazol jest inhibitorem 14 α -demetylazy lanosterolu (CYP51), enzymu katalizującego kluczowy etap biosyntezy ergosterolu.

Wnioskowanym wskazaniem do objęcia refundacją jest zapobieganie inwazyjnym zakażeniom grzybiczym u pacjentów po przeszczepieniu szpiku (ang. *hematopoietic stem cell transplant* - HSCT), którzy otrzymują duże dawki leków immunosupresyjnych z powodu choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi i u których jest duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych.

Natomiast zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego, poza wnioskowanym wskazaniem, Noxafil wskazany jest:

- a) w leczeniu następujących zakażeń grzybiczych u dorosłych:

- inwazyjna aspergiloza oporna na amfoterycynę B lub itraconazol, lub w przypadku nietolerancji tych leków przez pacjenta;
 - fuzarioza oporna na amfoterycynę B lub w przypadku nietolerancji amfoterycyny B przez pacjenta;
 - chromoblastomikoza i grzybnik odporne na itraconazol lub w przypadku nietolerancji itraconazolu przez pacjenta;
 - kokcydioidomikoza oporna na amfoterycynę B, itraconazol lub flukonazol, lub w przypadku nietolerancji tych leków przez pacjenta;
 - kandydoza jamy ustnej i gardła: jako terapia pierwszego rzutu u pacjentów z ciężką postacią choroby lub u pacjentów o obniżonej odporności, u których przewiduje się słabą odpowiedź na leczenie miejscowe.
- b) w zapobieganiu inwazyjnym zakażeniom grzybiczym u pacjentów z ostrą białaczką szpikową lub zespołem mielodysplastycznym, którzy otrzymują chemioterapię w celu indukcji remisji i mogą w związku z tym mieć długotrwałą neutropenię oraz duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych.

Alternatywna technologia medyczna

W analizie wnioskodawcy jako komparatory dla pozakonazolu w zapobieganiu inwazyjnych zakażeń grzybiczych u pacjentów po przeszczepie szpiku kostnego, którzy otrzymują duże dawki leków immunosupresyjnych z powodu choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi i u których jest duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych wskazano flukonazol i/lub itraconazol oraz [REDAKTOWANO]. Wybór komparatorów został uznany za zasadny.

Skuteczność kliniczna

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy dla populacji chorych po przeszczepie szpiku kostnego włączono jedno pierwotne badanie z randomizacją *Ullmann 2007*, porównujące bezpośrednio pozakonazol (POZ) z flukonazolem (FLU). [REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO] Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących POZ z itraconazolem (ITR) we wnioskowanej populacji.

Jako główne ograniczenia analizy wnioskodawca uznał:

- małą liczbę badań oceniających pozakonazol w porównaniu z [REDAKTOWANO] (flukonazol) u chorych po przeszczepieniu szpiku (jedno badanie Ullmann 2007)
- [REDAKTOWANO]
- umiarkowanie wysoka jakość (średnio 3,5 pkt.) badań dla [REDAKTOWANO]
- brak oceny jakości życia pacjentów w badaniach dla pozakonazolu.
- analizowanie łącznie flukonazolu i itraconazolu, tj. leków z grupy [REDAKTOWANO] przy założeniu braku istotnych różnic w skuteczności i bezpieczeństwie tych leków na podstawie badania Oren 2006.

Porównanie bezpośrednie POZ vs FLU

Wyniki analizy klinicznej dotyczącej porównania POZ vs FLU w zapobieganiu inwazyjnych zakażeń grzybiczych u pacjentów po przeszczepie szpiku kostnego, którzy otrzymują duże dawki leków

immunosupresyjnych z powodu choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi i u których jest duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych, wskazują na występowanie istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie:

- zmniejszenia częstości występowania potwierdzonych lub prawdopodobnych IZG w fazie właściwej badania dla inwazyjnej aspergilozy łącznie dla wszystkich zakażeń w grupie POZ względem FLU (RR=0,33 [95%CI: 0,14; 0,77], p=0,01; RD=-0,05 [95%CI: -0,08; -0,01], p=0,006, NNT_{112 dni}=22 [95%CI: 13; 75]); dla poszczególnych typów aspergilozy tj.: *A. niespecyficzny*, *A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger*, *A. terreus*, *Inne niespecyficzne zakażenia* oraz dla *A. antygenu galaktomannanowego* nie odnotowano różnicy istotnej statystycznej;
- zmniejszenia częstości występowania potwierdzonych lub prawdopodobnych IZG w okresie leczenia (tj. do 7 dni od podania ostatniej dawki leku) w grupie POZ względem FLU (RR=0,31 [95%CI: 0,14; 0,73], p=0,007; RD=-0,05 [95%CI: -0,09; -0,02], p=0,004, NNT_{119 dni}=20 [95%CI: 12; 59]).
- zmniejszenia częstości występowania w grupie POZ inwazyjnej aspergilozy łącznie dla wszystkich typów aspergilozy w okresie leczenia wśród raportowanych potwierdzonych lub prawdopodobnych IZG (RR=0,17 [95%CI: 0,05; 0,59], p=0,005; RD=-0,05 [95%CI: -0,08; -0,02], p=0,001, NNT_{119 dni}=21 [95%CI: 13; 53]); dla poszczególnych typów aspergilozy tj.: *A. niespecyficzny*, *A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger*, *A. terreus*, *Inne niespecyficzne zakażenia* oraz dla *A. antygenu galaktomannanowego* nie odnotowano różnicy istotnej statystycznej.

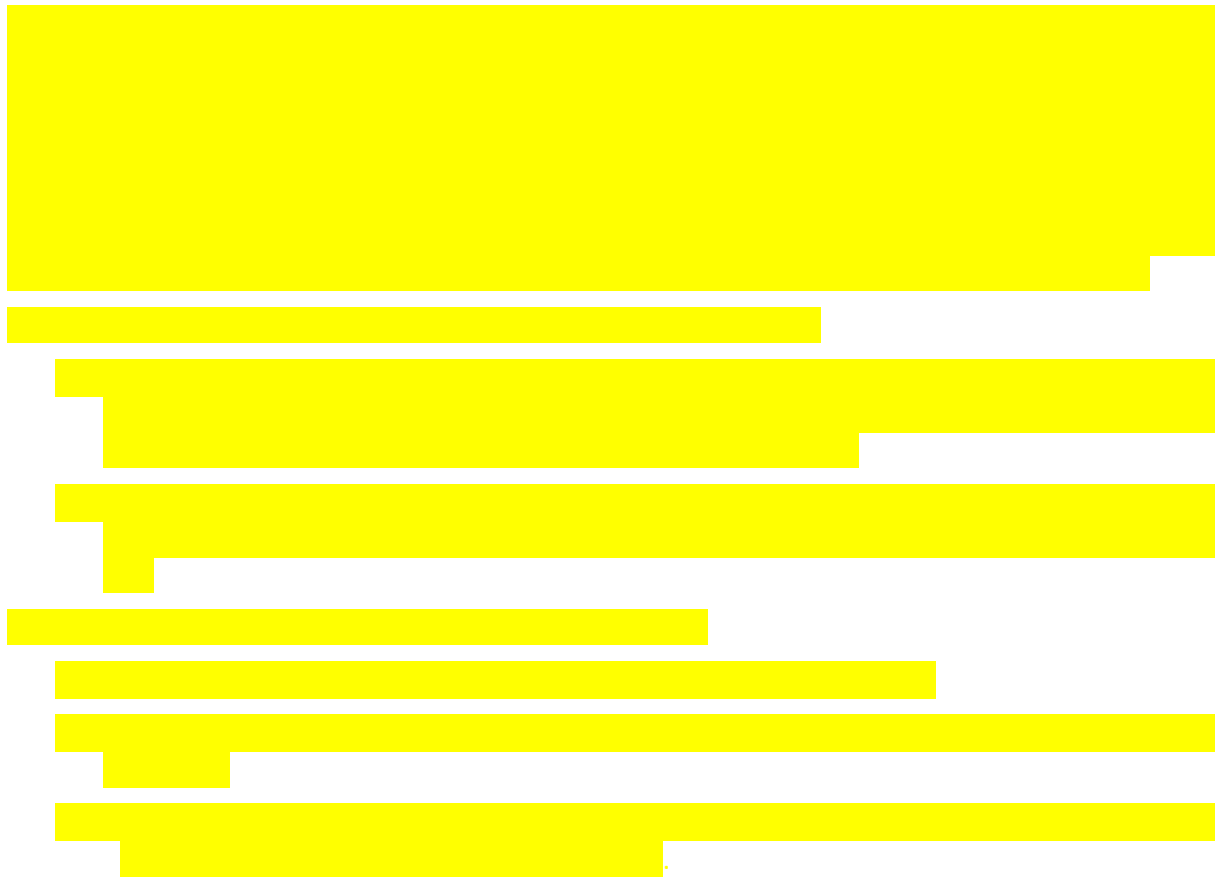
Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami przyjmującymi POZ i FLU w zapobieganiu kandydozom w fazie właściwej badania (tj. 112 dni), a także w całym okresie leczenia (tj. 119 dni).

Powikłania IZG były rzadszymi przyczynami zgonów w okresie obserwacji w grupie POZ niż FLU (RR=0,33 [95%CI: 0,11, 1,02], p=0,053; RD=-0,03 [95%CI: -0,05, -0,001], p=0,04, NNT_{168 dni}=38 [95%CI: 20; 902] - wynik istotny statystycznie w odniesieniu do parametru RD). Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami POZ i FLU dla pozostałych przyczyn zgonów tj. z powodu działań niepożądanych, progresji choroby podstawowej GVHD i z innych przyczyn.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w następujących punktach końcowych: stosowanie leków dożylnie, przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, zgony podczas obserwacji, zgony w okresie 112 dni, zgony w okresie leczenia, przerwanie leczenia w okresie 112 dni.

Czas do wystąpienia IZG w badaniu Ullmann 2007 był istotnie statystycznie dłuższy w grupie POZ niż FLU (odpowiednio 102 vs 88 dni, p=0,048).

Należy zaznaczyć, że w badaniu Ullmann 2007 nie uzyskano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w pierwszorzędownym punkcie końcowym badania tj. potwierdzone lub prawdopodobne IZG w okresie 112 dni od randomizacji. Konkluzja autorów badania wskazuje na porównywalną skuteczność POZ i FLU w profilaktyce zakażeń grzybiczych wśród pacjentów z GVHD. POZ wykazał lepszą skuteczność w zapobieganiu inwazyjnej aspergilozie i zmniejszeniu liczby zgonów związanych z zakażeniami grzybiczymi względem terapii FLU. Przy interpretacji wyników dotyczących profilaktyki zakażeń aspergilozy należy mieć na uwadze, wątpliwości dotyczące wyboru FLU jako komparatora. Brak porównania z ITR stanowi wyraźne ograniczenie analizy klinicznej.



Skuteczność praktyczna

Nie odnaleziono dowodów naukowych dokumentujących skuteczność praktyczną.

Bezpieczeństwo stosowania

Porównanie bezpośrednie POZ vs FLU

W badaniu Ullmann 2007 nie wykazano istotnych statystycznie różnic dla porównania POZ vs FLU w częstości występowania następujących zdarzeń niepożądanych (ZN) związanych z leczeniem:

- ciężkie ZN (ciężkie ZN łącznie, podwyższony poziom enzymów wątrobowych, podwyższony poziom GGT, uszkodzenie komórek wątroby, bilirubinemia, zaburzona czynność wątroby, wymioty, nudności,
- innych niż ciężkie ZN: (ZN łącznie, ból głowy, biegunka, nudności, wymioty, bilirubinemia, podwyższony poziom GGT, podwyższony poziom enzymów wątrobowych, podwyższony poziom ASPAT, podwyższony poziom ALAT, zaburzenia widzenia (widzenie niewyraźne)).

Procentowo w grupie otrzymującej pozakonazol najczęściej występowały: podwyższony poziom enzymów wątrobowych, podwyższony poziom GGT w ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz nudności wymioty i podwyższony poziom GGT i ALAT w innych niż ciężkie zdarzenia niepożądane.



^a tj. do 7 dni od podania ostatniej dawki leku w badaniu Ullmann 2007 - leki podawano przez 112 dni (16 tyg.) lub do momentu zdarzenia: IZG, ZN powodującego przerwanie leczenia, zgon, tj. okres leczenia wyniósł maksymalnie 17 tyg. (119 dni);

[REDAKTION]

W Charakterystyce Produktu Leczniczego nie wymieniono działań niepożądanych występujących bardzo często ($\geq 1/10$). Do często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) występujących działań niepożądanych należą: neutropenia, zaburzenia elektrolitowe, jadłowstręt, parestezje, zawroty głowy, senność, ból głowy, wymioty, nudności, ból brzucha, biegunka, niestrawność, suchość w ustach, oddawanie gazów, wzrost wartości laboratoryjnych parametrów czynności wątroby (zwiększona aktywność AlAT, zwiększona aktywność AspAT, zwiększone stężenie bilirubiny, zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej, zwiększona aktywność GGTP), podwyższona temperatura ciała (gorączka), astenia, uczucie zmęczenia.

Nie zidentyfikowano raportów FDA, EMA oraz raportów i komunikatów dotyczących działań niepożądanych nadesłanych do URPL w ramach spontanicznego monitorowania bezpieczeństwa dla pozakonazolu.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Wnioskodawca przedstawił analizę koszt-efektywności i koszt-użyteczności, w której porównano pozakonazol (POZ) z flukonazolem (FLU) w profilaktyce IZG u chorych po allo-HSCT, którzy otrzymują duże dawki leków immunosupresyjnych z powodu GVHD i u których jest duże ryzyko rozwoju IZG na podstawie badania Ullmann 2007. Wyniki analizy zaprezentowano w perspektywie płatnika publicznego oraz wspólnej (NFZ+pacjent) w horyzoncie dożywotnym. Jako uzupełnienie analizy przedstawiono oszacowanie dziennego kosztu terapii pozakonazolem [REDAKTION]

Nie dyskutowano kosztów, gdyż przyjęto, że wszystkie koszty profilaktyki IZG, stanowiące koszty różniące, ponoszone są w pierwszym roku terapii. Dla efektów zdrowotnych zastosowano stopę dyskontową 3,5%.

Do modelowania użyto między innymi prawdopodobieństwa wystąpienia potwierdzonego lub prawdopodobnego IZG w ciągu 112 dni od rozpoczęcia profilaktyki w grupie POZ i FLU (pierwszorzędowy punkt końcowy). Należy zaznaczyć, że analiza statystyczna badania Ullmann 2007 nie pozwoliła na odrzucenie hipotezy o porównywalności POZ i FLU w tym punkcie końcowym, a przewagę POZ wykazano w innych punktach końcowych, takich jak zapobieganie inwazyjnej aspergilozie czy liczbie zgonów związanych z IZG.

Należy zwrócić uwagę, że przedstawiona przez wnioskodawcę analiza kosztów-efektywności i kosztów-użyteczności nie została oparta na badaniu potwierdzającym przewagę POZ we wnioskowanym wskazaniu, tj. w zapobieganiu wszystkich IZG, przy jednoczesnym nieprzetestowaniu założenia o przewadze w deterministycznej analizie wrażliwości i braku analizy probabilistycznej, pozwalającej oszacować nie tylko prawdopodobieństwo koszt-efektywności, ale

również prawdopodobieństwo zdominowania ocenianej interwencji w przypadku mniejszych efektów zdrowotnych od komparatora.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Mając na uwadze konsekwencje finansowania przez płatnika publicznego terapii wielokrotnie droższej, ale o niepewnej przewadze w profilaktyce wszystkich IZG, analizę wnioskodawcy zdecydowano się uzupełnić zestawieniem kosztów terapii POZ oraz FLU. [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. nr 122, poz.696 z późn. zm.)

Analiza kliniczna zawiera badania randomizowane dowodzące wyższości POZ względem refundowanego FLU w zakresie drugorzędowych punktów końcowych, w tym w zapobieganiu inwazyjnym aspergilozom i liczbie zgonów z powodu IZG.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

[Redacted]

Liczba pacjentów, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej dla pozakonazolu w ocenianym wskazaniu wynosi [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[Redacted]

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 7 pozytywnych rekomendacji i wytycznych klinicznych odnoszących się profilaktyki przeciwgrzybiczej u pacjentów po HSCT, którzy otrzymują duże dawki leków immunosupresyjnych z powodu GVHD i u których jest duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych wydanych przez: National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2013), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID 2012), European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 2011), Infectious Diseases Society of America (IDSA 2010), German Society of Hematology and Oncology (GSHO 2009), Grupa Ekspertów z Nowej Zelandii (Slavin 2008a i Slavin 2008b).

We wnioskowanym wskazaniu rekomendowane jest zastosowanie pozakonazolu, worykonazolu, itrakonazolu, flukonazolu oraz amfoterycyny B (wymieniany liposomalny aerosol amfoterycyny B). Rzadziej były wymieniane mikafungin i kaspofungin. Podkreślono znaczenie pozakonazolu w profilaktyce inwazyjnych infekcji *Aspergillus* oraz konieczność kontynuacji terapii do ustąpienia neutropenii.

Odnaleziono 4 rekomendacje refundacyjne dla pozakonazolu, w tym jedną pozytywną Haute Autorité De Santé (HAS 2007) i trzy pozytywne z ograniczeniami wydane przez kanadyjski Committee to Evaluate Drugs, Ministry of Health and Long-Term Care Ontario (CED 2009), australijski Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC 2008) i brytyjskie Scottish Medicines Consortium (SMC 2007).

Ograniczenia dotyczyły finansowania leku u pacjentów:

- po allo-HSCT (> 3 miesiące od zabiegu) z powodu AML lub ALL, i u których wystąpiła GVHD w stopniu od pośredniego do ciężkiego - decyzje wydawane indywidualne (CED 2009);
- otrzymujących chemioterapię w AML i MDS, u których spodziewana jest neutropenią (całkowita liczba neutrofilów < 500 na mm³) trwająca co najmniej 10 dni, przy czym profilaktyka powinna być kontynuowana do czasu wzrostu liczby neutrofilu > 500 na mm³, także u pacjentów z kolejnym epizodem neutropenii (PBAC 2008);
- ze swoistym ryzykiem aspergilozy lub nietolerujących FLU lub itrakonazolu (SMC 2007).

Należy zaznaczyć, że zalecane ograniczenia są w każdym przypadku bardziej restrykcyjne niż zaproponowane przez wnioskodawcę z Polsce. Dodatkowo odnaleziono informację o umieszczeniu POZ na liście leków refundowanych na Nowej Zelandii (PHARMAC 2012), jednak bez powiązanej opinii Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee.



Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 7.01.2014r. (znak: MZ-PLR-460-20183-1/KWA/14), w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny leków: Noxafil (posaconazole), 40 mg/ml, zawiesina doustna, kod EAN 5909990335244 stosowany w ramach chemioterapii we wskazaniu określonym stanem klinicznym; Noxafil (posaconazole), 40 mg/ml, zawiesina doustna, kod EAN 5909990335244 dostępny w aptece na receptę, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 89/2014 z dnia 24 marca 2014 r. w sprawie oceny leku Noxafil (pozakonazol) we wskazaniu zapobieganie inwazyjnym zakażeniom grzybiczym u pacjentów po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych z chorobą przeszczep przeciw gospodarzowi.

Piśmiennictwo:

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 89/2014 z dnia 24 marca 2014 r. w sprawie oceny leku Noxafil (pozakonazol) we wskazaniu zapobieganie inwazyjnym zakażeniom grzybiczym u pacjentów po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych z chorobą przeszczep przeciw gospodarzowi.
2. Raport nr: AOTM-OT-4350-1/2014. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie ceny urzędowej leku Noxafil (pozakonazol) we wskazaniu: zapobieganie inwazyjnym zakażeniom grzybiczym u pacjentów po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych z chorobą przeszczep przeciw gospodarzowi.