Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Wydział Oceny Technologii Medycznych

Pozakonazol

we wskazaniach:

ostra białaczka limfoblastyczna wysokiego ryzyka, nawrót ostrej białaczki limfoblastycznej, nawrót ostrej białaczki szpikowej u dzieci poniżej 18 r.ż.

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Opracowanie nr: OT.4321.26.2019

(Aneks do opracowania nr: OT.434.16.2016)

Data ukończenia: 12 czerwca 2019 r.

Spis treści

1. Przedmiot i historia zlecenia ... 3
2. Rekomendacje kliniczne ... 4
3. Wskazanie dowodów naukowych ... 6
3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych ... 6
3.1.1. Opis badań włączonych do analizy ... 6
3.1.2. Wyniki analizy skuteczności klinicznej ... 7
3.1.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa ... 7
3.2. Omówienie wyników badań oraz ograniczenia analizy klinicznej ... 8
4. Źródła ... 9
5. Załączniki ... 10
5.1. Wykaz leków zawierających ocenianą substancję czynną finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianych wskazań ... 10
5.2. Strategia wyszukiwania publikacji ... 10

1. Przedmiot i historia zlecenia

W związku z art. 40 pkt. 4 ustawy z dnia 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.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do raportu nr OT.434.16.2016, na podstawie którego została wydana Opinia Rady Przejrzystości nr 203/2016. Rada uznała za niezasadne finansowanie ze środków publicznych leku Noxafil (posaconasolum), we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, tj.:

- 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.;

natomiast uznała za zasadne objęcie refundacją tego leku we wskazaniach odmiennych niż wskazane w ChPL, tj.: ostra białaczka limfoblastyczna wysokiego ryzyka, nawrót ostrej białaczki limfoblastycznej, nawrót ostrej białaczki szpikowej u dzieci powyżej 13 r.ż[1]. z nietolerancją flukonazolu lub/i itrakonazolu.

Ww. opinia Rady Przejrzystości dotyczy leku Noxafil w postaci zawiesiny doustnej (40 mg/ml, 105 ml) finansowanego ze środków publicznych w katalogu chemioterapii. Lek ten jest również finansowany w innych wskazaniach w ramach refundacji aptecznej[2]. Obecnie, zgodnie z obwieszczeniem MZ z dnia 30 kwietnia 2019 roku, jest to jedyny refundowany w Polsce produkt leczniczy zawierający pozakonazol.

Niniejszy raport stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednich opracowaniach w zakresie:

- istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej;
- istnienia nowych dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej.

[1] W swojej opinii Rada Przejrzystości wskazała, że lek Noxafil w postaci roztworu doustnego został w 2006 roku zarejestrowany na terenie Stanów Zjednoczonych w profilaktyce inwazyjnych zakażeń *Aspergillus* i *Candida* u pacjentów ≥13 r.ż. z grupy wysokiego ryzyka. Dodatkowo Rada Przejrzystości w uzasadnieniu rekomendacji powołała się na odnalezione w raporcie OT.434.16.2016 wytyczne kliniczne (europejskie – ECIL-4 2014 i kanadyjskie – CCDB 2014), które wskazywały posokonazol jako opcjonalną terapię profilaktyczną p/grzybiczą dla dzieci w wieku ≥13 lat z grup wysokiego ryzyka z rozpoznaną de novo lub z nawrotem ostrej białaczki. W wytycznych wskazywano na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania pozakonazolu u pacjentów poniżej 13 roku życia.

[2] W ramach refundacji aptecznej lek Noxafil finansowany jest ze środków publicznych w zarejestrowanych wskazaniach: 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; oraz we wskazaniach off-label: przewlekła choroba ziarniniakowa charakteryzująca się wysoką częstością grzybiczych zakażeń narządowych; zespół mielodysplastyczny (MDS) u dzieci poniżej 18 roku życia przygotowywanych do przeszczepienia komórek krwiotwórczych; stan po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych u dzieci poniżej 18 roku życia - wtórna profilaktyka przeciwgrzybicza, ukierunkowana na wcześniej występujące zakażenia grzybicze, do czasu stabilnego wszczepienia i zakończenia leczenia immunosupresyjnego.

2. Rekomendacje kliniczne

W dniu 10 czerwca 2019 przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w raporcie AOTMiT z 2016 roku.

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- polskie: *Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, Polskie Towarzystwo Onkologii i Hematologii Dziecięcej, wyszukiwarka Google;*
- ogólnoeuropejskie i/lub międzynarodowe: *European Society for Medical Oncology, European Conference on Infections in Leukaemia, wyszukiwarka Google;*
- dodatkowo przeszukano następujące strony: *British Committee for Standards in Haematology, The National Comprehensive Cancer Network.*

W ramach aktualizacji odnaleziono 3 rekomendacje kliniczne, które odnosiły się do profilaktyki i leczenia zakażeń grzybiczych w trakcie leczenia białaczek: 1 rekomendację Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej, 1 rekomendację ze Stanów Zjednoczonych National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2019) oraz wytyczne europejskie European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 2017). Odnaleziono również europejską rekomendację ESMO 2016 dotyczącą postępowania w przypadku ostrej białaczki limfoblastycznej, ale nie podano w niej zaleceń dotyczących profilaktyki przeciwgrzybiczej.

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. Lekiem pierwszego wyboru jest w tym przypadku pozakonazol w postaci doustnej. 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). Wnioskowany lek jest również zalecany do rozważenia w przypadku II linii leczenia mukormykozy oraz aspergilozy. Natomiast nie podano rekomendacji dla nawrotowej ostrej białaczki szpikowej, a w przypadku ostrej białaczki limfoblastycznej pozakonazol nie jest rekomendowany przez te wytyczne.

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 zalecenia przedstawionych wytycznych nie zmieniły się wobec tych, które zostały uwzględnione w raporcie z 2016 roku co do rekomendowanych wskazań dla pozakonazolu. Natomiast 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.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Polskie	
PTOiHD 2016 (Polska)	Autorzy wytycznych, na podstawie europejskich rekomendacji ECIL-4, wskazują, że ryzyko inwazyjnej choroby grzybiczej (IFD) jest wysokie u wszystkich pacjentów poddawanych terapii z powodu m.in. ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL) oraz ostrej białaczki szpikowej (AML). Wg wytycznych u tych pacjentów należy stosować profilaktykę pierwotną, która swoim działaniem będzie obejmować grzyby pleśniowe. jako lek pierwszego rzutu wskazywany jest **pozakonazol** w postaci doustnej w dawce zależnej od masy ciała. Szczególną populacją są dzieci z ostrymi białaczkami oraz dzieci po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych (HSCT), u których należy wdrożyć empiryczną terapię przeciwgrzybiczą. Polega ona na podawaniu leków przeciwgrzybiczych u pacjentów z neutropenią, u których pomimo leczenia antybiotykami

	o szerokim spektrum, stwierdza się przetrwałą lub nawrotową gorączkę, przy jednoczesnym braku klinicznych i laboratoryjnych cech grzybicy. Lekami stosowanymi w empirycznej terapii przeciwgrzybiczej u dzieci są głównie kaspofungina, liposomalna amfoterycyna B oraz kompleks lipidowy amfoterycyny B. Pozakonazol jest zalecany również w przypadku leczenia inwazyjnej aspergilozy oraz w drugiej linii leczenia mukormykozy. *Brak informacji o sile rekomendacji i poziomie dowodów.* *Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów.*
Zagraniczne	
NCCN 2019 (USA)	Rekomendacja dotyczy zapobiegania i leczenia infekcji związanej z nowotworami <u>Rekomendacje nie wskazują odrębnych metod terapii w przypadku populacji pediatrycznej.</u> Rekomendacje dotyczące profilaktyki przeciwgrzybiczej u pacjentów onkologicznych z wysokim i umiarkowanym ryzykiem infekcji: • pacjenci z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) – należy rozważyć podanie flukonazolu lub mykafunginy, amfoterycyny B (2B) do czasu ustąpienia neutropenii. • pacjenci z ostrą białaczką szpikową (AML) z występującą neutropenią – rekomendowane jest rozważenie zastosowania **pozakonazolu (1)**, worykonazolu (2B), flukonazolu (2B), mykafunginy (2B) oraz amfoterycyny B (2B). Terapię należy stosować do ustąpienia neutropenii. • pacjenci po autologicznym przeszczepieniu komórek krwiotwórczych z mukozydozą - rekomendowane jest rozważenie flukonazolu (1) lub mykafunginy (1), • pacjenci po allogenicznym przeszczepieniu komórek krwiotwórczych z neutropenią - rekomendowane jest rozważenie flukonazolu (1) lub mykafunginy (1), ew. **pozakonazolu**, worykonazolu lub amfoterycyny B (wszystkie 2B) Wg autorów zaleceń **pozakonazol**, itrkonazol i worykonazol są silniejszymi inhibitorami cytochromu wątrobowego P450 3A4 niż flikonazol i mogą znacznie obniżyć klirens niektórych leków stosowanych w leczeniu raka (np. winkrystyny). **Pozakonazol** jest również zalecany do rozważenia w II linii leczenia mukormykozy po zastosowaniu amfoterycyny B oraz w II linii leczenia aspergilozy po standardowej terapii przeciwgrzybiczej. *<u>Siła zaleceń</u>:* *Wszystkie zalecenia mają kategorię 2A, chyba że wskazano inaczej.* *1 – jednogłośny konsensus zalecający interwencję (w oparciu o wysokiej jakości dowody)* *2 A – jednogłośny konsensus zalecający interwencję (w oparciu dowody niższej jakości niż 1)* *2 B – konsensus zalecający interwencję oparty o dowody słabszej jakości* *<u>Konflikt interesów</u>: niektórzy członkowie panelu deklarują potencjalny konflikt interesów.*
ECIL 2017 (Europa)	Rekomendacje dotyczące leczenia zakażeń grzybiczych (kandydozy, aspergilozy i mukormykozy) u pacjentów z białaczką i po przeszczepienie macierzystych komórek krwiotwórczych (HSCT). <u>Rekomendacje nie wskazują odrębnych metod terapii w przypadku populacji pediatrycznej.</u> Ze względu na brak wystarczających danych klinicznych, rekomendacje nie wskazują na pozakonazol jako opcję leczenia kandydozy. Rekomendacja dla **pozakonazolu** w leczeniu aspergilozy jest ograniczona do terapii ratunkowej, czyli opornej na leczenie pierwszego rzutu. Natomiast w przypadku leczenia mukormykozy **pozakonazol** jest rekomendowany w I linii (CIII), w ramach terapii ratunkowej (BII) oraz w terapii podtrzymującej (BIII). Jako uzasadnienie podano brak danych potwierdzających jego użycie jako leczenia pierwszego rzutu. Natomiast wskazany jest alternatywnie, gdy preparaty amfoterycyny B są absolutnie przeciwwskazane *<u>Siła zaleceń</u>:* *A - mocne dowody na skuteczność i korzyść kliniczną - mocno rekomendowane;* *B - mocne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ograniczona korzyść kliniczna, generalnie rekomendowane* *C - niewystarczające dowody na skuteczność lub skuteczność nieprzewyższająca potencjalnych działań niepożądanych (toksyczności, interakcji) lub kosztów — opcjonalnie;* *<u>Poziom dowodów</u>:* *I – dowody z ≥ 1 prawidłowo przeprowadzonego badania RCT;* *II – dowody z co najmniej jednego dobrze zaprojektowanego badania klinicznego bez randomizacji, badania kohortowego lub case-control.* *III - dowody z opinii autorytetów oparte na praktyce klinicznej, badaniach lub raportach ekspertów.* *<u>Konflikt interesów</u>: brak informacji.*

Skróty: ALL- ostra białaczka limfoblastyczna, AML - ostra białaczka szpikowa, ECIL - European Conference on Infections in Leukemia, RCT - randomizowane badanie kliniczne, HSCT - przeszczepienie macierzystych komórek krwiotwórczych

3. Wskazanie dowodów naukowych

3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Agencja przeprowadziła aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2016 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania preparatów zawierających pozakonazol w profilaktyce zakażeń grzybiczych u pacjentów do 18 r. ż., chorujących na ostrą białaczkę limfoblastyczną, nawrót ostrej białaczki limfoblastycznej lub nawrót ostrej białaczki szpikowej. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 5 czerwca 2019 w bazach medycznych Medline (via PubMed), Embase (via Ovid) oraz Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 17 maja 2016, tj. wyszukiwano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w raporcie nr OT.434.16.2016.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

Populacja: pacjenci < 18 r.ż. ze zdiagnozowaną ostrą białaczką limfoblastyczną lub nawrotową ostrą białaczką limfoblastyczną lub szpikową

Z uwagi na ogólny zapis wskazania off-label, które nie precyzuje czy w populacji docelowej wykonano przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT), zabieg ten nie stanowił kryterium włączenia ani wykluczenia podczas selekcji publikacji do oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania pozakonazolu.

Interwencja: pozakonazol stosowany w formie zawiesiny doustnej w monoterapii

Komparator: bez ograniczeń

Punkty końcowe: dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania pozakonazolu w analizowanej populacji pacjentów

Typ badań: w niniejszym aneksie zdecydowano się nie uwzględniać dowodów naukowych niższej jakości niż w opracowaniu z 2016 roku (do którego włączono badanie retrospektywne do analizy skuteczności oraz badania prospektywne i retrospektywne do analizy bezpieczeństwa). W konsekwencji do niniejszego opracowania zdecydowano się włączyć przeglądy systematyczne (z metaanalizą lub bez), badania pierwotne z grupą kontrolną oraz badania bez grupy kontrolnej.

Inne: publikacje w języku angielskim i polskim, pełne teksty publikacji

3.1.1. Opis badań włączonych do analizy

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono i włączono do analizy klinicznej jedno badanie pierwotne Döring 2017, w którym porównywano wyniki skuteczności pozakonazolu stosowanego w postaci zawiesiny doustnej z pozakonazolem podawanym w tabletkach. Ze względu na fakt, iż przedmiotem raportu jest pozakonazol w postaci zawiesiny doustnej, w niniejszym raporcie przedstawiono wyniki jedynie dla ramienia pacjentów stosujących pozakonazol w tej postaci.

Badanie Döring 2017 przeprowadzono wśród pacjentów poniżej 18 r.ż. z nowotworami i chorobami hematoonkologicznymi po przeszczepach macierzystych komórek krwiotwórczych (HSCT). Do badania włączono łącznie 63 pacjentów, w tym 8 z ostrą białaczką limfoblastyczną, 8 z nawrotową ostrą białaczką limfoblastyczną oraz 3 z nawrotową ostrą białaczką szpikową.

Szczegółową charakterystykę badania Döring 2017 przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Döring 2017 Źródło finansowania: Departament Hematologii i Onkologii Pediatrycznej Uniwersyteckiego Szpitala Dziecięcego w Tübingen, Niemcy Część autorów badania zgłosiła konflikt interesów	Badanie 1-ośrodkowe, prospektywne, nierandomizowane. Interwencja: • POZ w zawiesinie (4 mg na kg/mc 3 razy dziennie), • POZ w tabletkach (5-7 mg na kg/mc 2 razy dziennie pierwszego dnia, a następnie 5-7 mg kg/mc raz dziennie) Po 1 dniu od przeszczepu komórek macierzystych pacjenci rozpoczęli profilaktykę p/grzybiczą, najpierw kaspofunginą (50 mg/m2) a następnie po 5-8 dniach (mediana 7 dni) wszyscy pacjenci przeszli na pozakonazol. Mediana okresu obserwacji: • POZ w zawiesinie 108 dni (41-206 dni); • POZ w tabletkach 106 dni (45-203 dni) Mediana okresu leczenia: • POZ w zawiesinie 98 dni • POZ w tabletkach 91 dni	Kryteria włączenia: Populacja pediatryczna (<18 r. ż.) z nowotworami hematoonkologicznymi lub chorobami hematologicznymi nie-nowotworowymi po autologicznym lub allogenicznym HSCT. Wiek pacjentów: POZ w zawiesinie - mediana wieku - 6 lat; POZ w tabletkach - mediana wieku - 14 lat; Liczba pacjentów: N=63 POZ w zawiesinie - N=31 (12 dziewczynek, 19 chłopców), mediana wieku - 6 lat POZ w tabletkach - N=32 (10 dziewczynek, 22 chłopców), mediana wieku - 14 lat	Cel I-rzędowy, ocena: • skuteczność (ocena częstości występowania klinicznych objawów zakażeń grzybiczych) • bezpieczeństwo, W badaniu monitorowano również stężenie pozakonazolu w osoczu. Skuteczne leczenie oceniane było jako brak objawów zakażeń grzybiczych takich jak: gorączka, kaszel oraz, jeżeli możliwe do zmierzenia, utrzymujące się w normie wartości galaktomannanu aspergilozy w surowicy.

Skróty: POZ - pozakonazol, HSCT - przeszczepienie macierzystych komórek krwiotwórczych

3.1.2. Wyniki analizy skuteczności klinicznej

W ramach analizy skuteczności klinicznej przedstawiono wyniki z badania Döring 2017, które dotyczą wnioskowanych subpopulacji pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL), z nawrotową ostrą białaczką limfoblastyczną (ALLR) oraz z nawrotową ostrą białaczką szpikową (AMLR). Przedstawienie wyników ograniczono do pacjentów otrzymujących pozakonazol w postaci zawiesiny doustnej.

Wystąpienie inwazyjnego zakażenia grzybicznego

W badaniu Döring 2017, w ciągu 108 dni obserwacji, nie odnotowano przypadków zakażeń grzybiczych wśród pacjentów z ALL, ALLR i z AMLR.

Tabela 3. Wyniki analizy skuteczności – wystąpienie inwazyjnego zakażenia grzybicznego

Punkt końcowy	Subpopulacja	Pozakonazol (zawiesina doustna)
		n/N (%)
Wystąpienie inwazyjnego zakażenia grzybiczego	ALL	0/3 (0)
	ALLR	0/2 (0)
	AMLR	0/2 (0)

Skróty: ALL ostra białaczka limfoblastyczna, ALLR - Nawrotowa ostra białaczka limfoblastyczna, AMLR - Nawrotowa ostra białaczka szpikowa

3.1.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

W publikacji Döring 2017 wyniki analizy bezpieczeństwa przedstawiono dla całej populacji (31 pacjentów) leczonej pozakonazolem w postaci zawiesiny doustnej. Nie było możliwe wyodrębnienie wyników tylko dla pacjentów z białaczką limfoblastyczną i szpikową.

Zgony

Wśród pacjentów włączonych do badania Döring 2017 wystąpiły 2 zgony. Oba w ramieniu chorych leczonych pozakonazolem w postaci zawiesiny doustnej. Powodem zgonów nie były zakażenia grzybicze - jeden pacjent zmarł w wyniku infekcji wirusowej, a drugi z powodu nawrotu choroby.

Zdarzenia niepożądane

W badaniu Döring 2017 u 3 z 31 (9,7%) pacjentów, którym podawano pozakonazol w postaci zawiesiny doustnej, wystąpiły zdarzenia niepożądane. U 2 pacjentów były to nudności, a u jednego krótkotrwała utrata apetytu.

Dodatkowo u wszystkich pacjentów stosujących pozakonazol w postaci zawiesiny doustnej w badaniu stwierdzono podwyższony poziom aminotransferazy alaninowej (ALT śr. 100,8 U/L) oraz asparaginianowej (AST śr. 86,6 U/L) co wskazuje na hepatotoksyczne działanie leku.

3.2. Omówienie wyników badań oraz ograniczenia analizy klinicznej

W ramach aktualizacji wyszukiwania dowodów naukowych odnaleziono 1 badanie (Döring 2017) spełniające kryteria włączenia do przeglądu systematycznego. W badaniu tym porównywano wyniki skuteczności pozakonazolu stosowanego w postaci zawiesiny doustnej z pozakonazolem podawanym w tabletkach w ramach profilaktyki zakażeń grzybiczych u pacjentów pediatrycznych z nowotworami hematoonkologicznymi lub chorobami hematologicznymi nienowotworowymi po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych.

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.

Wśród 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 2 były to nudności, a u jednego krótkotrwała utrata apetytu. Analiza bezpieczeństwa podobnie jak w raporcie nr OT.434.16.2016 wykazała hepatotoksyczne działanie pozakonazolu (podwyższony poziom 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. Dodatkowo nie odnaleziono badań na temat skuteczności pozakonazolu u pacjentów z ALL, ALLR i AMLR u których nie wykonano przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych.

Analitycy przygotowujący raport z 2016 roku ocenili, iż 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". Wyniki opisane w niniejszym aneksie nie dają podstaw do zmiany wnioskowania na temat skuteczności pozakonazolu w analizowanych wskazaniach.

4. Źródła

Rekomendacje kliniczne	
NCCN 2019	Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Prevention and treatment of cancer-related infections. Version I.2019 - October 25, 2018
ECIL 2017	Frederic Tissot, et al. ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients. Haematologica 2017 Volume 102(3):433-444. doi:10.3324/haematol.2016.152900
ESMO 2016	D. Hoelzer, R. Bassan, H. Dombret, A. Fielding, J. M. Ribera & C. Buske on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 27 (Supplement 5): v69–v82, 2016 doi:10.1093/annonc/mdw025. Published online 7 April 2016
PTOiHD 2016	Jerzy R. Kowalczyk, Maria J. Stefaniak, Krzysztof Kałwak, Michał Matysiak, Tomasz Szczepański, Jan Styczyński. Standardy postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w inwazyjnej chorobie grzybiczej u dzieci: rekomendacje Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej. Post N Med 2016; XXIX(8): 528-533
Badania pierwotne i wtórne	
Döring 2017	Michaela Döring et al. Efficacy, safety and feasibility of antifungal prophylaxis with posaconazole tablet in paediatric patients after haematopoietic stem cell transplantation. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2017. DOI 10.1007/s00432-017-2369-7
Pozostałe publikacje	
Raport OT.434.16.2016	Noxafil (posaconazolum) we wskazaniach: ostra białaczka limfoblastyczna wysokiego ryzyka, nawrót ostrej białaczki limfoblastycznej, nawrót ostrej białaczki szpikowej u dzieci poniżej 18 r.ż. Raport nr: OT.434.16.2016

5. Załączniki

5.1. Wykaz leków zawierających ocenianą substancję czynną finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianych wskazań

Tabela 4. Produkty lecznicze zawierające ocenianą substancję czynną refundowane w ocenianym wskazaniu (wg. Obwieszczenia MZ z dnia 30 kwietnia 2019)

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
1125.0 Leki p-grzybicze - pochodne triazolu - posaconazol							
Noxafil, zawiesina doustna, 40 mg/ml,	105 ml	5909990335244	2539,47	2666,44	2666,44	bezpłatny	0

Skróty: UCZ – urzędowa cena zbytu, CHB – cena hurtowa brutto, WLF – Wysokość limitu finansowania, PO – poziom odpłatności, WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

5.2. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 5. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 05.06.2019 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Search ((((((((((((((((((((((((((Leukemia, Myeloid[Title/Abstract]) OR Leukemia, Granulocytic[Title/Abstract]) OR Myeloid Leukemia[Title/Abstract]) OR Leukemias, Myeloid[Title/Abstract]) OR Myeloid Leukemias[Title/Abstract]) OR Leukemia, Myelogenous[Title/Abstract]) OR Leukemias, Myelogenous[Title/Abstract]) OR Myelogenous Leukemias[Title/Abstract]) OR Myelocytic Leukemia[Title/Abstract]) OR Myelogenous Leukemia[Title/Abstract]) OR Granulocytic Leukemia[Title/Abstract]) OR Granulocytic Leukemias[Title/Abstract]) OR Leukemias, Granulocytic[Title/Abstract]) OR Leukemia, Myelocytic[Title/Abstract]) OR Leukemias, Myelocytic[Title/Abstract]) OR Myelocytic Leukemias[Title/Abstract]) OR Leukemia, Monocytic, Chronic[Title/Abstract]) OR Monocytic Leukemia, Chronic[Title/Abstract]) OR Chronic Monocytic Leukemia[Title/Abstract]) OR Chronic Monocytic Leukemias[Title/Abstract]) OR Leukemia, Chronic Monocytic[Title/Abstract]) OR Leukemias, Chronic Monocytic[Title/Abstract]) OR Monocytic Leukemias, Chronic[Title/Abstract])) OR "Leukemia, Myeloid"[Mesh])) OR ((((((((((((((((((((((((((((Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia Lymphoma[Title/Abstract]) OR Leukemia, Acute Lymphoblastic[Title/Abstract]) OR Acute Lymphoblastic Leukemia[Title/Abstract]) OR Leukemia, Lymphoblastic[Title/Abstract]) OR Leukemia, Lymphoblastic, Acute[Title/Abstract]) OR Lymphoma, Lymphoblastic[Title/Abstract]) OR Leukemia, Lymphoid, Acute[Title/Abstract]) OR Lymphoblastic Leukemia[Title/Abstract]) OR Lymphoblastic Leukemia, Acute[Title/Abstract]) OR Lymphoblastic Lymphoma[Title/Abstract]) OR Lymphocytic Leukemia, Acute[Title/Abstract]) OR Acute Lymphocytic Leukemia[Title/Abstract]) OR Leukemia, Acute Lymphocytic[Title/Abstract]) OR Acute Lymphoid Leukemia[Title/Abstract]) OR Leukemia, Acute Lymphoid[Title/Abstract]) OR Lymphoid Leukemia, Acute[Title/Abstract]) OR Leukemia, Lymphocytic, Acute[Title/Abstract]) OR Leukemia, Lymphocytic, Acute, L1[Title/Abstract]) OR Lymphocytic Leukemia, L1[Title/Abstract]) OR L1 Lymphocytic Leukemia[Title/Abstract]) OR Leukemia, L1 Lymphocytic[Title/Abstract]) OR Lymphoblastic Leukemia, Acute, Childhood[Title/Abstract]) OR Lymphoblastic Leukemia, Acute, L1[Title/Abstract]) OR ALL, Childhood[Title/Abstract]) OR Childhood ALL[Title/Abstract]) OR Leukemia, Lymphoblastic, Acute, L1[Title/Abstract]) OR Leukemia, Lymphocytic, Acute, L2[Title/Abstract]) OR Lymphocytic Leukemia, L2[Title/Abstract]) OR L2 Lymphocytic Leukemia[Title/Abstract]) OR Leukemia, L2 Lymphocytic[Title/Abstract]) OR Lymphoblastic Leukemia, Acute, L2[Title/Abstract]) OR Leukemia, Lymphoblastic, Acute, L2[Title/Abstract]) OR Leukemia, Lymphoblastic, Acute, Philadelphia-Positive[Title/Abstract])) OR "Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"[Mesh]))) AND ((AND "posaconazole" [Supplementary Concept]) OR ((((posaconazole[Title/Abstract]) OR SCH-56592[Title/Abstract]) OR SCH 56592[Title/Abstract]) OR Noxafil[Title/Abstract]))	223

Tabela 6. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data wyszukiwania: 05.06.2019 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp posaconazole/	7471
2	posaconazole.ab,kw,ti.	3634
3	noxafil.ab,kw,ti.	39

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
4	sch 56592.ab,kw,ti.	68
5	sch56592.ab,kw,ti.	25
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	7679
7	lymphatic leukemia/	6707
8	lymphoblastic leukemia.ab,kw,ti.	35532
9	leukemia.ab,kw,ti.	234765
10	leukaemia.ab,kw,ti.	36608
11	9 or 10	267360
12	(lymphatic or lymphoblastic or lymphocytic or lymphocyte).af.	920862
13	11 and 12	103577
14	6 and 13	265
15	exp myeloid leukemia/	82830
16	(myeloid or granulocytic or myeloblastic or myelocytic).af.	196358
17	11 and 16	105996
18	6 and 17	547
19	14 or 18	709

Tabela 7. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data wyszukiwania: 05.06.2019 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	posaconazole	170
#2	noxafil	10
#3	lymphatic leukemia	14176
#4	myeloid leukemia	14178
#5	#1 or #2	170
#6	#3 or #4	14179
#7	#5 and #6	39