



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Pozakonazol
we wskazaniach
innych niż określone w ChPL

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

Opracowanie nr: OT.4321.27.2019
(Aneks do opracowania nr: OT.434.35.2016)

Data ukończenia: 12 czerwca 2019 r.

Spis treści

1. Przedmiot i historia zlecenia	3
2. Rekomendacje kliniczne	4
3. Wskazanie dowodów naukowych	7
3.1. Inwazyjne zakażenia grzybicze w przebiegu przewlekłej choroby ziarniniakowej.....	7
3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych.....	7
3.1.2. Opis badań włączonych do analizy.....	7
3.2. Inwazyjne zakażenia grzybicze u dzieci poniżej 18 r.ż. z MDS przygotowywanych do przeszczepienia komórek krwiotwórczych	7
3.2.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych.....	7
3.2.2. Opis badań włączonych do analizy.....	8
3.3. Inwazyjne zakażenia grzybicze u dzieci poniżej 18 r.ż. po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych w ramach wtórnej profilaktyki przeciwgrzybiczej, ukierunkowanej na wcześniej występujące zakażenia grzybicze, do czasu stabilnego wszczepienia i zakończenia leczenia immunosupresyjnego	8
3.3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych.....	8
3.3.2. Opis badań włączonych do analizy.....	8
3.3.3. Wyniki analizy skuteczności klinicznej.....	9
3.3.4. Wyniki analizy bezpieczeństwa	9
3.4. Omówienie wyników badań oraz ograniczenia analizy klinicznej	9
4. Źródła.....	11
5. Załączniki.....	12
5.1. Wykaz leków zawierających ocenianą substancję czynną finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania	12
5.2. Strategia wyszukiwania publikacji	12

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 opracowania nr OT.434.35.2016, na podstawie którego została wydana Opinia Rady Przejrzystości nr 204/2016. Rada uznała za niezasadne finansowanie ze środków publicznych leku Noxafil (posaconasolum), we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, tj.:

- przewlekła choroba ziarniniakowa charakteryzująca się wysoką częstością grzybiczych zakażeń narządowych;
- zespół mielodysplastyczny (MDS) u dzieci poniżej 18 r.ż. przygotowywanych do przeszczepienia komórek krwiotwórczych;
- stan po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych u dzieci poniżej 18 r.ż. - wtórna profilaktyka przeciwgrzybicza, ukierunkowana na wcześniej występujące zakażenia grzybicze, do czasu stabilnego wszczepienia i zakończenia leczenia immunosupresyjnego.

Jednocześnie Rada Przejrzystości uznała za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną pozakonazol we wskazaniach innych niż w ChPL, tj.

- przewlekła choroba ziarniniakowa charakteryzująca się wysoką częstością grzybiczych zakażeń narządowych z nietolerancją na flukonazol lub/i itraconazol,
- zespół mielodysplastyczny (MDS) u dzieci powyżej 13 r.ż. przygotowywanych do przeszczepienia komórek krwiotwórczych;
- stan po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych u dzieci powyżej 13 r.ż. z nietolerancją flukonazolu lub/i itraconazolu - wtórna profilaktyka przeciwgrzybicza, ukierunkowana na wcześniej występujące zakażenia grzybicze, do czasu stabilnego wszczepienia i zakończenia leczenia immunosupresyjnego¹.

Ww. opinia Rady Przejrzystości dotyczy leku Noxafil w postaci zawiesiny doustnej (40 mg/ml, 105 ml) finansowanego ze środków publicznych w ramach refundacji aptecznej. Lek ten jest również finansowany w innych wskazaniach w katalogu chemioterapii². 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 roku 2006 zarejestrowany przez FDA w profilaktyce inwazyjnych zakażeń *Aspergillus* i *Candida* u pacjentów > 13 r.ż., którzy są w grupie wysokiego ryzyka wystąpienia tych zakażeń ze względu na ciężkie niedobory odporności, np. po przeszczepach HSCT z GVHD (choroba przeszczep przeciw gospodarzowi) lub u osób z nowotworami układu krwiotwórczego o przedłużonej neutropenii po stosowanej chemioterapii oraz w leczeniu kandydozy jamy ustnej i gardła, w tym opornych na leczenie itraconazolem i / lub flukonazolem kandydoz postaci choroby. Dodatkowo Rada Przejrzystości podkreśliła, że zgodnie z rekomendacjami dotyczącymi populacji pacjentów pediatrycznych substancja czynna pozakonazol jest wskazana w profilaktyce zakażeń grzybiczych jedynie u dzieci w wieku 13 lat lub starszych.

² W ramach katalogu chemioterapii lek jest refundowany w zarejestrowanych wskazaniach oraz we wskazaniach innych niż ujęte w ChPL, tj.: m.in. 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.

2. Rekomendacje kliniczne

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

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- polskie:
 - Polskie Towarzystwo Onkologii i Hematologii Dziecięcej (<https://ptohd.pl>)
 - Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (https://ptok.pl/dla_lekarzy/aktualne_zalecenia_i_standardy)
- ogólnoeuropejskie i/lub międzynarodowe:
 - The Chronic Granulomatous Disorder Society (<http://www.cgdsociety.org>)
 - European Organisation for Research and Treatment of Cancer (<https://www.eortc.org>)
 - European Society for Blood and Marrow Transplantation (<https://www.ebmt.org>)
 - International Immunocompromised Host Society (<http://www.ichs.org>, https://www.leukemia-net.org/content/home/index_eng.html)
 - MDS Europe (<https://mds-europe.eu>)
 - European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (<https://www.escmid.org>)
 - European Conference on Infections in Leukaemia (<http://www.ecil-leukaemia.com/publications.htm>)
 - European Confederation of Medical Mycology (<http://www.ecmm.info/guidelines>)

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych: *chronic granulomatous disease, przewlekła choroba ziarninikowa, myelodysplastyczny zespół mielodysplastyczny, hematopoietic stem cell transplant, przeszczep komórek macierzystych szpiku, antifungal prophylaxis in oncology/hematology, profilaktyka przeciwgrzybicza w onkologii, profilaktyka przeciwgrzybicza w hematologii.*

Odnaleziono 1 wytyczne krajowe, 2 wytyczne ogólnoeuropejskie i 1 amerykańskie dotyczące stosowania pozakonazolu we wskazaniach ujętych w niniejszym opracowaniu. Wytyczne PTOHD 2016 i ESCMID/ECMM/ERS 2017 obejmują pacjentów pediatrycznych. Wytyczne ESCMID/ECMM/ERS 2017 podkreślają brak dowodów na skuteczność i bezpieczeństwo u pacjentów <13 r.ż. po allo-HSCT w trakcie immunosupresji oraz istnienie danych na temat bezpieczeństwa u dzieci >4 r.ż. dotkniętych przewlekłą chorobą ziarninikową. Pozostałe wytyczne dotyczą stosowania pozakonazolu u dorosłych. Rekomendacje są zgodne z zawartymi w opracowaniu OT.434.35.2016 i zalecają stosowanie pozakonazolu w ramach profilaktyki zakażeń grzybiczych.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Rekomendacje polskie	
<p>PTOHD 2016 Polskie Towarzystwo Onkologii i Hematologii Dziecięcej</p>	<p><u>Rekomendacje do stosowania pierwotnej profilaktyki przeciwgrzybiczej u dzieci z grupy wysokiego ryzyka (ALL, AML, SAA, MDS, CGD, SCID, allo-HSCT):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Należy stosować profilaktykę pierwotną u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka, która swoim działaniem obejmować będzie grzyby pleśniowe. Lekiem z wyboru jest doustny pozakonazol. Można rozważyć stosowanie flukonazolu, jednak należy pamiętać o skuteczności ograniczonej do <i>Candida albicans</i>. <p><u>Rekomendacje do stosowania pierwotnej profilaktyki przeciwgrzybiczej u dzieci poddawanych allo-HSCT: okres neutropenii przed przyjęciem się przeszczepu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Opcje terapeutyczne obejmują flukonazol (aktywny jedynie wobec grzybów drożdżowych), mykafunginę, pozakonazol lub worykonazol. <p><u>Rekomendacje do stosowania pierwotnej profilaktyki przeciwgrzybiczej u dzieci poddawanych allo-HSCT: okres po uzyskaniu odnowy hematologicznej:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> U pacjentów po uzyskaniu rekonstrukcji hematologicznej po allo-HSCT, bez objawów GVHD, otrzymujących standardową immunosupresję, jest zalecane kontynuowanie profilaktyki przeciwgrzybiczej do osiągnięcia rekonstrukcji immunologicznej. U pacjentów poddanych zintensyfikowanemu leczeniu immunosupresyjnemu z powodu GVHD należy zastosować profilaktykę pierwotną wobec zakażeń grzybami pleśniowymi i drożdżowymi. Opcje terapeutyczne obejmują: pozakonazol i worykonazol. <p><u>Rekomendacje do wtórnej profilaktyki przeciwgrzybiczej u dzieci:</u></p> <p>Profilaktyka wtórna jest rekomendowana i ukierunkowana na wcześniej występujący czynnik etiologiczny. Czas stosowania: do ustąpienia fazy neutropenicznej lub stosowania immunosupresji. W profilaktyce zaleca się stosowanie pozakonazolu lub worykonazolu.</p> <p>Brak rekomendacji nt. leczenia zakażeń grzybiczych towarzyszących CGD.</p> <p><i>Brak informacji o sile zaleceń.</i></p> <p><i>Brak konfliktu interesów.</i></p>
Rekomendacje zagraniczne	
<p>NCCN 2019 <i>National Comprehensive Cancer Network</i> USA</p>	<p>Rekomendacja dotyczy zapobiegania i leczenia infekcji związanych z nowotworami.</p> <p><u>Rekomendacje nie wskazują odrębnych metod terapii w przypadku populacji pediatrycznej.</u></p> <p><u>Profilaktyka przeciwgrzybicza u pacjentów z MDS ze średnim lub wysokim ryzykiem zakażenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pozakonazol (kategoria 1), - worykonazol, flukonazol, mikafungina, amfoterycyna B (kat. 2B). <p><u>Profilaktyka przeciwgrzybicza u pacjentów po allo-HSCT ze średnim lub wysokim ryzykiem zakażenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - flukonazol, mikafungina (kat. 1), - worykonazol, pozakonazol, amfoterycyna B (kat. 2B). <p><u>Siła zaleceń:</u></p> <p><i>Wszystkie zalecenia mają kategorię 2A, chyba że wskazano inaczej.</i></p> <p><i>1 – jednogłośny konsensus zalecający interwencję (w oparciu o wysokiej jakości dowody)</i></p> <p><i>2 A – jednogłośny konsensus zalecający interwencję (w oparciu o dowody niższej jakości niż 1)</i></p> <p><i>2 B – konsensus zalecający interwencję oparty o dowody słabszej jakości</i></p> <p><i>Konflikt interesów: brak informacji</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>ECIL 2018 European Conference on Infections in Leukaemia</p>	<p><u>Rekomendacje do stosowania profilaktyki przeciwgrzybiczej w zespole mielodysplastycznym:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Nie zaleca się stosowania profilaktyki u pacjentów z niskim lub średnim ryzykiem MDS, wyjąwszy pacjentów w czasie intensywnej terapii indukcyjnej i/lub po allo-HSCT. Współistniejąca neutropenia ma charakter przewlekły, więc stosowanie przedłużonej profilaktyki wiązałoby się ze wzrostem ryzyka wytworzenia oporności patogenów. <p><u>Rekomendacje do stosowania profilaktyki przeciwgrzybiczej u pacjentów przed allo-HSCT:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Pozakonazol otrzymuje rekomendację B-II w oparciu o dane zebrane z obserwacji pacjentów z AML/MDS przed allo-HSCT w okresie neutropenii. <p><u>Rekomendacje do stosowania profilaktyki przeciwgrzybiczej u pacjentów po allo-HSCT:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Pozakonazol jest lekiem z wyboru w ramach profilaktyki pierwotnej po allo-HSCT (A-I). <p><u>Rekomendacje nie wyszczególniają pacjentów pediatrycznych ani stosowania pozakonazolu w ramach profilaktyki wtórnej.</u></p> <p><u>Siła zaleceń i poziom dowodów:</u></p> <p>A – dobre dowody na poparcie rekomendacji stosowania; B – umiarkowane dowody na poparcie rekomendacji stosowania; C – ograniczone dowody na poparcie rekomendacji; I – dowody z ≥ 1 prawidłowo zaprojektowanego badania RCT; II – dowody z ≥ 1 prawidłowo zaprojektowanego badania klinicznego bez randomizacji, kohortowego, kliniczno-kontrolnego (najlepiej > 1 ośrodek), serii przypadków lub dramatycznych wyników doświadczeń niekontrolowanych; III – dowody z opinii uznanych autorytetów na podstawie doświadczenia klinicznego, opisowych badań albo raportów towarzystw eksperckich.</p> <p><i>Źródła finansowania: Astellas Pharma, Gilead Sciences, Merck, Pfizer</i></p>
<p>ESCMID / ECMM / ERS 2017 The European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases, the European Confederation of Medical Mycology and the European Respiratory Society Joint Clinical Guidelines</p>	<p><u>Profilaktyka u dzieci z wysokim ryzykiem zakażenia (m.in. przed i po allo-HSCT, w trakcie immunosupresji):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Pozakonazol zalecany do stosowania przy jednoczesnym monitorowaniu stężenia leku w osoczu (A-II). Brak dowodów na skuteczność i bezpieczeństwo u pacjentów <13 r.ż. po allo-HSCT w trakcie immunosupresji. <p>Wytyczne nie precyzują rodzaju zalecanej profilaktyki (pierwotna, wtórna) u pacjentów pediatrycznych.</p> <p><u>Profilaktyka u dzieci z przewlekłą chorobą ziarniniakową:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Pozakonazol może być stosowany z monitorowaniem stężenia w osoczu (A-III). Dane o bezpieczeństwie dostępne są dla dzieci powyżej 4 r.ż. <p>Wytyczne nie uwzględniają pozakonazolu w zalecaniach dotyczących leczenia grzybic w przebiegu choroby ziarniniakowej.</p> <p><u>Siła zaleceń i poziom dowodów:</u></p> <p>A – Stowarzyszenia silnie zalecają postępowanie; B – Stowarzyszenia umiarkowanie zalecają postępowanie; I – dowody z ≥ 1 prawidłowo zaprojektowanego badania RCT; II – dowody z ≥ 1 prawidłowo zaprojektowanego badania klinicznego bez randomizacji, kohortowego, kliniczno-kontrolnego (najlepiej > 1 ośrodek), serii przypadków lub dramatycznych wyników doświadczeń niekontrolowanych; III – dowody z opinii uznanych autorytetów na podstawie doświadczenia klinicznego, opisowych badań albo raportów towarzystw eksperckich.</p> <p><i>Źródło finansowania: ESCMID, ECMM, ERS</i></p>

Skróty: ALL – ostra białaczka limfoblastyczna, AML – ostra białaczka szpikowa, CGD – przewlekła choroba ziarniniakowa, GVHD – choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi, HSCT – przeszczep komórek macierzystych szpiku, MDS – zespół mielodysplastyczny, SAA – ciężka niedokrwistość aplastyczna, RCT – randomizowane badanie kontrolowane, SCID – ciężki złożony niedobór odporności

3. Wskazanie dowodów naukowych

3.1. Inwazyjne zakażenia grzybicze w przebiegu przewlekłej choroby ziarniniakowej

3.1.1. 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 i leczeniu zakażeń grzybiczych towarzyszących przewlekłej chorobie ziarniniakowej charakteryzującej się wysoką częstością grzybiczych zakażeń narządowych. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 5 czerwca 2019 w bazach medycznych Medline (via PubMed), Embase (via Ovid) i Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 6 czerwca 2016 tj. wyszukiwano badań opublikowanych po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu OT.434.35.2016.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

Populacja: pacjenci z przewlekłą chorobą ziarniniakową.

Interwencja: pozakonazol, zawiesina doustna.

Komparator: bez ograniczeń.

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

Typ badań: dowody naukowe z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności wg. Wytycznych HTA, jednak nie niższej jakości niż były uwzględniane w opracowaniu, na podstawie którego została wydana opinia Rady Przejrzystości, tj. otwarte badanie II fazy.

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

3.1.2. Opis badań włączonych do analizy

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo pozakonazolu w leczeniu i profilaktyce u pacjentów z przewlekłą chorobą ziarniniakową (CGD) charakteryzujących się wysoką częstością zakażeń grzybiczych, które spełniałyby kryteria włączenia do niniejszego przeglądu.

3.2. Inwazyjne zakażenia grzybicze u dzieci poniżej 18 r.ż. z MDS przygotowywanych do przeszczepienia komórek krwiotwórczych

3.2.1. 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 przypadku inwazyjnych zakażeń grzybiczych u dzieci poniżej 18 r.ż. z MDS przygotowywanych do przeszczepienia komórek krwiotwórczych. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 5 czerwca 2019 w bazach medycznych Medline (via PubMed), Embase (via Ovid) i Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 6 czerwca 2016 tj. wyszukiwano badań opublikowanych po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu OT.434.35.2016.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

Populacja: pacjenci w wieku <18 r.ż. z MDS przygotowywani do przeszczepu komórek krwiotwórczych

Interwencja: pozakonazol, zawiesina doustna.

Komparator: bez ograniczeń.

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

Typ badań: dowody naukowe z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności wg. Wytocznych HTA, jednak nie niższej jakości niż były uwzględniane w opracowaniu, na podstawie którego został wydana opinia Rady Przejrzystości, tj. jednośrodkowe badanie retrospektywne.

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

3.2.2. Opis badań włączonych do analizy

W ramach przeprowadzonego przeglądu publikacji nie odnaleziono badań oceniających zastosowanie pozakonazolu u pacjentów z MDS przygotowywanych do przeszczepienia komórek krwiotwórczych w populacji pediatrycznej, które spełniałyby kryteria włączenia do niniejszego przeglądu.

3.3. Inwazyjne zakażenia grzybicze u dzieci poniżej 18 r.ż. po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych w ramach wtórnej profilaktyki przeciwgrzybiczej, ukierunkowanej na wcześniej występujące zakażenia grzybicze, do czasu stabilnego wszczepienia i zakończenia leczenia immunosupresyjnego

3.3.1. 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 wtórnej zakażeń grzybiczych u dzieci poniżej 18 r.ż. po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych, do czasu stabilnego wszczepienia i zakończenia leczenia immunosupresyjnego. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 5 czerwca 2019 w bazach medycznych Medline (via PubMed), Embase (via Ovid) i Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 6 czerwca 2016 tj. wyszukiwano badań opublikowanych po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu OT.434.35.2016.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

Populacja: pacjenci w wieku <18 r.ż. po przeszczepie komórek macierzystych, stosujący immunoterapię.

Interwencja: pozakonazol, zawiesina doustna.

Komparator: bez ograniczeń.

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

Typ badań: dowody naukowe z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności wg. Wytocznych HTA. Do opracowania OT.434.35.2016 włączono przegląd systematyczny i metaanalizę sieciową, jednak publikacje dotyczyły populacji szerszej niż poszukiwana w ocenianym wskazaniu. Do niniejszej analizy zostaną włączone doniesienia o najwyższym dostępnym poziomie wiarygodności dotyczące populacji pediatrycznej w ocenianym wskazaniu.

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

3.3.2. Opis badań włączonych do analizy

W ramach przeprowadzonego przeglądu publikacji przedstawiono wyniki 1 retrospektywnego, wielośrodkowego badania dotyczącego stosowania pozakonazolu profilaktycznie i leczniczo u pacjentów pediatrycznych w trakcie chemioterapii i po przeszczepie komórek macierzystych szpiku (HSCT). Spośród 97 pacjentów w badaniu, 35 przeszło wcześniej HSCT. W tej grupie 34 osoby otrzymywały pozakonazol profilaktycznie, a 1 w ramach aktywnego leczenia. Publikacja zawiera informację, że wśród całej badanej populacji było 9 pacjentów stosujących pozakonazol jako profilaktykę wtórną, jednak nie określa, czy należeli oni do grupy stosującej chemioterapię, czy do grupy po HSCT.

Tabela 2. Skrócowa charakterystyka badania włączonego do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Vicenzi 2017 <u>Źródło finansowania:</u> brak danych	Badanie retrospektywne, wielośrodkowe <u>Interwencja:</u> Profilaktyka (pierwotna i wtórna): POS 10–12 mg/kg/dzień W razie wystąpienia zakażenia – leczenie: POS 12,5–16,5 mg/kg/dzień <u>Czas stosowania:</u> Profilaktyki: 147,5 dni (mediana, zakres: 11–1117 dni) Leczenie: 147 dni (mediana, zakres: 20–687 dni) <u>Czas oceny skuteczności:</u> 1,7 roku (mediana, zakres: 1,5–1,9 lat)	<u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci w wieku 0–18 lat po chemioterapii lub przeszczepie komórek macierzystych szpiku* - stosowana profilaktyka (pierwotna i wtórna) lub leczenie pozakonazolem <u>Liczba pacjentów:</u> 97 pacjentów, w tym 35 po HSCT <u>Wiek pacjentów:</u> 10,7 lat (mediana, zakres: 0,2–18,6 lat)	<u>Wybrane punkty końcowe:</u> - Częstość występowania zakażeń - Ocena bezpieczeństwa w profilaktyki i leczenia

Skróty: POS – pozakonazol, HSCT – przeszczep komórek macierzystych szpiku

*Publikacja Vicenzi 2017 opisuje badanie z udziałem 97 chorych. 81 osób cierpiało na złośliwe schorzenia hematologiczne (ostra białaczka limfoblastyczna: 46; ostra białaczka szpikowa: 26; zespół mielodysplastyczny: 4; chłoniaki: 5), 2 osoby miały guzy lite (mięsak, nerwiak), 14 osób inne niezłośliwe schorzenia (niedokrwistość aplastyczna: 8, niedokrwistość sierpowatokrwinkowa: 1, pierwotny niedobór odporności: 2, histocytoza: 1, limfohistocytoza hemofagocytarna: 2). Publikacja nie wyszczególnia chorób, które spowodowały konieczność przeprowadzenia HSCT.

3.3.3. Wyniki analizy skuteczności klinicznej

Analiza wykazała, że w grupie pacjentów przyjmujących pozakonazol profilaktycznie, odsetek wystąpienia infekcji grzybiczych wynosił 5% (4/84). Wśród odnotowanych zakażeń, 2 przypadki dotyczyły pacjentów po HSCT. W 90-dniowym okresie od wystąpienia zakażenia 3 z 4 przypadków poddały się całkowicie leczeniu pozakonazolem, natomiast jeden zakończył się zgonem. Opis badania nie wyszczególnia wyników z uwzględnieniem podgrupy pacjentów objętych profilaktyką wtórną.

3.3.4. Wyniki analizy bezpieczeństwa

W badaniu Vicenzi 2018 zanotowano 1 zgon spowodowany infekcją grzybiczą wśród 84 pacjentów stosujących pozakonazol profilaktycznie. Zgon wystąpił po 53 dniach stosowania pozakonazolu.

Autorzy badania nie ocenili ogólnej częstości występowania zdarzeń niepożądanych. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem wystąpiły u 6 osób (6,2%) i obejmowały 3 przypadki hepatotoksyczności (w tym 1 ciężki), 2 przypadki zaburzeń żołądkowo-jelitowych i 1 przypadek bradykardii zatokowej. W każdym z tych przypadków przerwanie leczenia prowadziło do ustąpienia objawów niepożądanych.

Autorzy nie wyszczególnili wyników dotyczących podgrup istotnych w kontekście niniejszej analizy, tj. pacjentów po HSCT stosujących jednocześnie wtórną profilaktykę przeciwgrzybiczą, dlatego wnioski wyciągane na podstawie badania mają charakter ogólny. Niemniej wyniki opisane w publikacji Vicenzi 2018 wskazują na skuteczność i dobrą tolerancję u pacjentów pediatrycznych w profilaktyce zakażeń grzybiczych w obliczu immunosupresji.

3.4. Omówienie wyników badań oraz ograniczenia analizy klinicznej

W ramach przeglądu systematycznego w kontekście wskazań zawartych w niniejszej analizie, odnaleziono jedno badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo pozakonazolu w profilaktyce i leczeniu pacjentów pediatrycznych poddanych allo-HSCT.

Pomimo różnic w podłożu pierwotnych chorób, w każdym z analizowanych przypadków bezpośrednim czynnikiem powodującym zwiększone ryzyko zakażenia patogenami jest osłabienie układu odpornościowego. Można więc domniemywać o podobnej skuteczności pozakonazolu w leczeniu zakażeń grzybiczych w każdym z trzech omawianych wskazań. Jest to wnioskowanie zgodne z opracowaniem OT.434.35.2016, ponadto odnalezione aktualne rekomendacje kliniczne zalecają stosowanie pozakonazolu jako opcji terapeutycznej w każdym z tych przypadków.

Na stronie clinicaltrials.gov odnaleziono trwające badanie kliniczne 2/3 fazy porównujące zastosowanie pozakonaolu i itrakonazlu u pacjentów powyżej 12 r.ż. po HSCT w profilaktyce przeciwgrzybiczej. Jego zakończenie przewidziane jest na październik 2019.

4. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

Vicenzi 2018 Vicenzi E.B., et al., Posaconazole oral dose and plasma levels in pediatric hematology-oncology patients, *European Journal of Haematology*, 2018, 100 (3)

Rekomendacje kliniczne

ECIL 2018 Maertens J.A., et al. on behalf of the European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL), a joint venture of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), the Immunocompromised Host Society (IHS) and the European LeukemiaNet (ELN), European guidelines for primary antifungal prophylaxis in adult haematology patients: summary of the updated recommendations from the European Conference on Infections in Leukaemia, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 73 (12), 2018

ESCMID / ECMM / ERS 2017 Ullmann A.J.m et al., Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline, *Clinical Microbiology and Infection*, 24, 2018

NCCN 2019 National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology: Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections, version 1.2019 (October 2018) https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx [10.06.2019]

PTOHD 2016 Kowalczyk J.R., et al., Standardy postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w inwazyjnej chorobie grzybiczej u dzieci: rekomendacje Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej, *Post N Med*, XXIX (8), 2016

Pozostałe publikacje

ChPL Noxafil Charakterystyka Produktu Leczniczego Noxafil (12.2018)

5. Załączniki

5.1. Wykaz leków zawierających ocenianą substancję czynną finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania

Tabela 3. 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]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDS [zł]
112.0 Leki przeciwgrzybicze do stosowania ogólnego - pochodne triazolu - posaconazol								
Noxafil, zawiesina doustna, 40 mg/ml	105 ml	05909990335244	2539,47	2666,44	2728,27	2728,27	Ryczałt	3,20

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

5.2. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 4. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 05.06.2019 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#14	Search (((("posaconazole" [Supplementary Concept]) OR (((posaconazole[Title/Abstract]) OR SCH-56592[Title/Abstract]) OR SCH 56592[Title/Abstract]) OR Noxafil[Title/Abstract]))) AND (((((((Hematopoietic Stem Cell Transplantation[Title/Abstract]) OR Transplantation, Hematopoietic Stem Cell[Title/Abstract]) OR Stem Cell Transplantation, Hematopoietic[Title/Abstract])) OR "Hematopoietic Stem Cell Transplantation"[Mesh])) OR (((((((((((Myelodysplastic Syndromes[Title/Abstract]) OR Syndrome, Myelodysplastic[Title/Abstract]) OR Syndromes, Myelodysplastic[Title/Abstract]) OR Dysmyelopoietic Syndromes[Title/Abstract]) OR Dysmyelopoietic Syndrome[Title/Abstract]) OR Syndrome, Dysmyelopoietic[Title/Abstract]) OR Syndromes, Dysmyelopoietic[Title/Abstract]) OR Hematopoietic Myelodysplasia[Title/Abstract]) OR Hematopoietic Myelodysplasias[Title/Abstract]) OR Myelodysplasia, Hematopoietic[Title/Abstract]) OR Myelodysplasias, Hematopoietic[Title/Abstract])) OR "Myelodysplastic Syndromes"[Mesh])) OR ((("Granulomatous Disease, Chronic"[Mesh]) OR (((((((Granulomatous Disease, Chronic[Title/Abstract]) OR Chronic Granulomatous Disease[Title/Abstract]) OR Chronic Granulomatous Diseases[Title/Abstract]) OR Diseases, Chronic Granulomatous[Title/Abstract]) OR Granulomatous Diseases, Chronic[Title/Abstract]) OR Autosomal Recessive Chronic Granulomatous Disease[Title/Abstract]) OR X-Linked Chronic Granulomatous Disease[Title/Abstract]) OR X Linked Chronic Granulomatous Disease[Title/Abstract])))	220

Tabela 5. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego 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
#4	sch 56592.ab,kw,ti.	68
#5	sch56592.ab,kw,ti.	25
#6	spriafil.ab,kw,ti.	0
#7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	7679
#8	exp chronic granulomatous disease/	4371
#9	granulomatous disease.ab,kw,ti.	6565
#10	8 or 9	7937
#11	exp myelodysplastic syndrome/	41056
#12	myelodysplastic syndrome.ab,kw,ti.	16931

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#13	MDS.ab,kw,ti.	32493
#14	myelodysplasia.ab,kw,ti.	4948
#15	myelodysplastic syndromes.ab,kw,ti.	12352
#16	syndrome,myelodysplastic.ab,kw,ti.	19
#17	11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16	58568
#18	exp hematopoietic stem cell transplantation/	58751
#19	hematopoietic stem cell transplantation.ab,kw,ti.	29751
#20	haematopoietic stem cell therapy.ab,kw,ti.	15
#21	haematopoietic stem cell transplantation.ab,kw,ti.	3923
#22	hematopoietic stem cell therapy.ab,kw,ti.	70
#23	18 or 19 or 20 or 21 or 22	63003
#24	10 or 17 or 23	122683
#25	7 and 24	1084

Tabela 6. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 05.06.2019 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	posaconazole:ti,ab,kw or SCH-56592:ti,ab,kw or SCH 56592:ti,ab,kw or Noxafil:ti,ab,kw	160
#2	MeSH descriptor: [Granulomatous Disease, Chronic] explode all trees	18
#3	Granulomatous Disease:ti,ab,kw or Granulomatous Diseases, Chronic:ti,ab,kw	268
#4	#2 OR #3	268
#5	MeSH descriptor: [Myelodysplastic Syndromes] explode all trees	586
#6	Myelodysplastic Syndrome:ti,ab,kw	1600
#7	#5 OR #6	1837
#8	MeSH descriptor: [Hematopoietic Stem Cell Transplantation] explode all trees	1292
#9	Hematopoietic Stem Cell Transplantation:ti,ab,kw	3632
#10	#8 OR #9	3750
#11	#4 or #7 or #10	5582
#12	#1 and #11	34