



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

Raport nr: OT.4321.31.2019
Aneks do raportu nr: OT.434.43.2016

Data ukończenia: 2 lipca 2019 r.

Spis treści

1. Przedmiot i historia zlecenia	3
2. Rekomendacje kliniczne	5
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 i bezpieczeństwa	7
3.2. Omówienie wyników badań oraz ograniczenia analizy klinicznej	11
4. Źródła.....	12
5. Załączniki.....	13
5.1. Wykaz leków zawierających ocenianą substancję czynną finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania	13
5.2. Strategia wyszukiwania publikacji	13

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.434.43.2016 (nr w BIP 173/2016), na podstawie którego została wydana Opinia Rady Przejrzystości nr 241/2016 w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych substancji czynnej posaconazolom, zawiesina doustna, 40 mg/ml, 105 ml, kod EAN: 5909990335244, we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, tj.:

- 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 łitte u dzieci do 18 roku życia - wtórna profilaktyka przeciwgrzybicza, ukierunkowana na wcześniej występujące zakażenia grzybicze - do czasu zakończenia chemioterapii;
- 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 łitte - 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.

Preparat Noxafil znajduje się na „Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych” i jest finansowany w ramach dwóch katalogów: leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę i w ramach chemioterapii.

W katalogu leków dostępnych w aptece Noxafil znajduje się w grupie limitowej: „112.0, Leki przeciwgrzybicze do stosowania ogólnego - pochodne triazolu – posaconazol”. Preparat Noxafil jest finansowany we wskazaniach ocenianych w niniejszym raporcie oraz:

- we wskazaniach zarejestrowanych: 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;
- we wskazaniach pozarejestrowanych:
 - 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;

- o przewlekła choroba ziarniniakowa charakteryzująca się wysoką częstością grzybiczych zakażeń narządowych;

Preparat Noxafil dostępny w ramach katalogu chemioterapii: 1125.0, Leki p-grzybicze - pochodne triazolu – pozaconazol (Noxafil (posaconazolium), zawiesina doustna, 40 mg/ml; zgodnie z załącznikami określającymi zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10) jest finansowany we wskazaniach ocenianych w niniejszym raporcie oraz w poniższych wskazaniach:

- załącznik C.0.14.a – „Zapobieganie inwazyjnym zakażeniom grzybiczym u pacjentów z ostrą białaczką szpikową lub zespołem mielodysplastycznym otrzymujących chemioterapię mogącą powodować długotrwałą neutropenię i u których jest duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych”;
- załącznik C.0.14.b – „Ostra białaczka limfoblastyczna wysokiego ryzyka u dzieci poniżej 18 roku życia”; „Nawrót ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci poniżej 18 roku życia”; „Nawrót ostrej białaczki szpikowej u dzieci poniżej 18 roku życia”;

Źródło: Obwieszczenie MZ z dnia 27 czerwca 2019 r.

Podkreślenia również wymaga fakt, iż lek Noxafil zarejestrowany jest w leczeniu zakażeń grzybiczych u osób dorosłych.

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.

Jako komparatory dla pozaconazolu w ocenianych wskazaniach uznano inne leki przeciwgrzybicze do stosowania doustnego: flukonazol, itraconazol oraz worykonazol. Szczegółową analizę alternatywnych technologii medycznych przedstawiono w raporcie nr OT.434.43.2016.

2. Rekomendacje kliniczne

W dniu 25.06.2019 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w raporcie AOTMiT z 2016 roku. Nie odnaleziono żadnych nowych, nieuwzględnionych we wcześniejszych opracowaniach Agencji dokumentów.

Poniżej przytoczono podsumowanie rekomendacji odnalezionych w ramach prac nad raportem z 2016 r.

W opisanych wytycznych nie ma oddzielnych zaleceń dotyczących leczenia pediatrycznych pacjentów z chłoniakami złośliwymi oraz nowotworami litymi.

W polskich wytycznych PTOHD 2016 pozakonazol jest wskazany jako lek pierwszego wyboru w ramach pierwotnej profilaktyki inwazyjnej choroby grzybiczej u dzieci z grupy wysokiego ryzyka, do której należą wszyscy pacjenci poddawani terapii z powodu ostrej białaczki limfoblastycznej, ostrej białaczki szpikowej, zespołu mielodysplastycznego, ciężkiej anemii plastykowej, przewlekłej choroby ziarniniakowej, ciężkiego złożonego niedoboru odporności oraz u pacjentów po przeszczepieniu allogenicznych komórek krwiotwórczych. Pozakonazol jest również wymieniany jako jedna z możliwych do zastosowania substancji czynnych w ramach profilaktyki wtórnej. Wtórna profilaktyka przeciwgrzybicza u dzieci jest rekomendowana i ukierunkowana na wcześniej występujący czynnik etiologiczny. Zalecany czas stosowania określono: do ustąpienia fazy neutropenicznej lub stosowania immunosupresji.

W europejskich wytycznych ECIL-4 2014 r. pozakonazol jest wskazywany jako opcjonalna terapia profilaktyczna dla dzieci w wieku 13 lat lub starszych poddawanych allo-HSCT, z grup wysokiego ryzyka z rozpoznaną de-novo lub nawrotem ostrej białaczki. Jest on również wymieniany jako II linia leczenia w leczeniu celowanym zakażeń aspergilozą, mukormykozą (w przypadku mukormykozy może być stosowany w I linii leczenia w terapii złożonej) oraz w leczeniu fuzarioz i scedosporioz (bez wskazania linii leczenia). Zaznaczyć jednak należy, iż wytyczne wskazują możliwość jego stosowania jedynie u dzieci w wieku ≥ 13 lat. Pozakonazol nie jest natomiast wskazany we wtórnej profilaktyce przeciwgrzybiczej i w leczeniu empirycznym.

Szczegółowe rekomendacje kliniczne przedstawiono w Tabeli 5. raportu OT.434.43.2016.

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 pierwotnej oraz wtórnej zakażeń grzybiczych w przebiegu ostrej białaczki limfoblastycznej, chłoniaków złośliwych oraz guzów litych w populacji pediatrycznej. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 24.06.2019 r. w bazach medycznych Medline (via PubMed), Embase (via Ovid) oraz Cochrane. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 28.07.2016 r., tj. wyszukiwano badań opublikowanych po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w raporcie OT.434.43.2016.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

Populacja: pacjenci pediatryczni w wieku < 18 r.ż.:

- z ostrą białaczką limfoblastyczną;
- z chłoniakami złośliwymi;
- z nowotworami litymi.

Interwencja: pozakonazol doustnie w ramach profilaktyki pierwotnej lub wtórnej zakażeń grzybiczych

Komparator: nie ograniczono

Punkty końcowe: nie ograniczono

Typ badań: nie ograniczono

Inne: publikacje w języku angielskim i polskim

Zastosowane w bazach strategię wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 5.2.

3.1.1. Opis badań włączonych do analizy

Nie odnaleziono badań dotyczących zastosowania pozakonazolu w populacji wyłącznie pediatrycznej w ramach pierwotnej lub wtórej profilaktyki przeciwgrzybiczej w ostrej białaczce limfoblastycznej. W związku z tym, do przeglądu systematycznego włączono 2 retrospektywne, obserwacyjne badania jednoośrodkowe przeprowadzone w szerszej populacji tj. zarówno dorosłych jak i dzieci z nowotworami hematologicznymi ogółem. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono badań dla populacji pediatrycznej z chłoniakami złośliwymi.

W odniesieniu do nowotworów litych odnaleziono jedynie dowody z najniższego poziomu klasyfikacji: dwa opisy przypadków.

Tabela 1. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Xu 2017</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Brak konfliktu</p>	<p><u>Typ badania:</u> retrospektywne, obserwacyjne, jednoośrodkowe (departament hematologii w Peking Union Medical College Hospital (Pekin, Chiny))</p> <p><u>Interwencja:</u> Profilaktyka pierwotna zakażeń grzybiczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pozakonazol 200 mg 3x dz. • Flukonazol 200 mg/ dz. • Itrakonazol 2,5 mg/ 2x dz. • Worykonazol 200 mg/ 2x dz. <p><u>Komparator:</u> brak leczenia</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z białaczką nie-M3 AML (ostra białaczka szp kowa, ang. <i>acute myeloid leukemia</i>, M3 – podtyp zgodnie z klasyfikacją francusko-amerykańsko-brytyjską opartą na ocenie cech morfologicznych i cytochemicznych) lub ALL (ostra białaczka limfoblastyczna, ang. <i>acute lymphoblastic leukemia</i>) w wieku powyżej 14 lat, którzy otrzymywali chemioterapię w okresie od stycznia 2012 do czerwca 2016 r. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p>	<p><u>Pierwszorzędowe</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zdiagnozowana IFD (ang. <i>invasive fungal disease</i> – inwazyjna choroba grzybicza) • Podejrzewana IFD • Śmiertelność • Odpowiedź na chemioterapię <p><u>Drugorzędowe</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Bezpieczeństwo • Kliniczna charakterystyka IFD

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> Systemowe leczenie przeciwgrzybicze przez 30 dni przed rozpoczęciem chemioterapii Jednoczesne lub późniejsze leczenie więcej niż jednym lekiem przeciwgrzybiczym <p><u>Liczba pacjentów:</u> Pozakonazol N=19 <ul style="list-style-type: none"> ALL=6 (31,6%) Flukonazol N=46 <ul style="list-style-type: none"> ALL=17 (37%) Itrakonazol N=73 <ul style="list-style-type: none"> ALL=17 (23,3%) Worykonazol N=37 <ul style="list-style-type: none"> ALL=17 (45,9%) Komparator (brak leczenia): N=73</p>	<ul style="list-style-type: none"> Czynniki ryzyka wystąpienia przełomu w zakażeniu grzybiczym
<p>Tang 2017 <u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji <u>Konflikt interesów:</u> Brak konfliktu</p>	<p><u>Typ badania:</u> retrospektywne, obserwacyjne, jednoośrodkowe (Soochow University (Suzhou, Chiny)) <u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Pozakonazol 200 mg 3x dz. <p><u>Komparator:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Worykonazol 200 mg 2 x dz. 	<p><u>Kryteria włączenia:</u> pacjenci ze złośliwymi nowotworami hematologicznymi, którzy otrzymali chemioterapię (standardową lub intensywną) lub po HSCT, stosujący pozakonazol lub worykonazol w ramach prewencji IFD, przyjęci do szpitala w okresie styczeń 2016 – kwiecień 2017 i.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Zaburzenia elektrolitowe Ciężka niewydolność nerek Dysfunkcja wątroby Poważna niestabilność sercowo-naczyniowa lub zaburzenia centralnego układu nerwowego przed rozpoczęciem terapii pozakonazolem lub worykonazolem Przyjmowanie innych leków przeciwgrzybiczych <p><u>Liczba pacjentów:</u> Pozakonazol N=81 <ul style="list-style-type: none"> ALL=30 (37,04%) Worykonazol N=83 <ul style="list-style-type: none"> ALL=24 (28,92%) </p>	<ul style="list-style-type: none"> Wystąpienie potwierdzonej, prawdopodobnej lub możliwej IFD podczas leczenia (zgodnie z <i>European Organization for the Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study group</i>)

ALL – ostra białaczka limfoblastyczna (ang. *acute lymphoblastic leukemia*); AML – ostra białaczka szpikowa (ang. *acute myeloid leukemia*)
 IFD – inwazyjna choroba grzybicza (ang. *invasive fungal disease*); M3 - podtyp zgodnie z francusko-amerykańsko-brytyjską klasyfikacją ostrych białaczek, opartą na ocenie cech morfologicznych i cytochemicznych

3.1.2. Wyniki analizy skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa

Ostra białaczka limfoblastyczna

Ze względu na brak odnalezienia badań spełniających kryteria włączenia dla ostrej białaczki limfoblastycznej przedstawiono wyniki 2 badań retrospektywnych obejmujących pacjentów pediatrycznych oraz dorosłych łącznie, mając jednak na uwadze ograniczone możliwości wnioskowania na podstawie tych danych.

- Xu 2017

Odnaleziono retrospektywne, obserwacyjne badanie przeprowadzone w ośrodku w Chinach analizujące wpływ implementacji pierwotnej profilaktyki przeciwgrzybiczej u pacjentów stosujących chemioterapię w przebiegu białaczki. W badaniu analizowano stosowanie leków przeciwgrzybiczych (flukonazolu, itrakonazolu, worykonazolu, pozakonazolu) w porównaniu do braku jakiegokolwiek profilaktyki przeciwgrzybiczej.

Należy podkreślić, że oceniane wskazanie – ostra białaczka limfoblastyczna występowała jedynie u 34,2% pacjentów w grupie kontrolnej oraz u 31,6% pacjentów w grupie otrzymującej pozakonazol (w pozostałych przypadkach była to białaczka nielimfoblastyczna).

Analiza statystyczna danych z publikacji Xu 2017 przeprowadzona przez analityków Agencji wykazała istotnie statystycznie niższe ryzyko podejrzewanych zakażeń grzybiczych w grupie pacjentów stosujących pozakonazol w porównaniu do pacjentów niestosujących terapii profilaktycznej oraz w porównaniu do terapii flukonazolem. Należy wskazać na istotną dysproporcję liczby pacjentów pomiędzy grupami: grupa nieotrzymująca leczenia (N=73), pozakonazol (N=19), flukonazol (N=46), worykonazol (N=37), itrakonazol (N=73). Dla pozostałych punktów końcowych, a także dla porównania z worykonazolem oraz itrakonazolem nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic. Należy jednak podkreślić niewielką liczebność analizowanych w badaniu grup.

Zdarzenia niepożądane wystąpiły u 5,3% w grupie pozakonazolu, 10,9% pacjentów w grupie flukonazolu, 8,1% w grupie worykonazolu oraz 8,2% w grupie itrakonazolu. Żadne zdarzenie niepożądane nie wystąpiło w grupie kontrolnej.

Analiza bezpieczeństwa nie wykazała różnic pomiędzy ramionami w odniesieniu do hepatotoksyczności, nefrotoksyczności, wydłużenia odstępu QT, zaburzeń widzenia oraz wysypki. W grupie otrzymującej pozakonazol zidentyfikowano 1 przypadek nasilenia toksyczności chemioterapii po podaniu pozakonazolu.

Szczegółowe dane dotyczące skuteczności w populacji ogólnej badania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2. Punkty końcowe dotyczące skuteczności na podstawie badania Xu 2017

Punkt końcowy	POS N=19 n (%)	BL N=73 n (%)	POS vs BL RR* [95% CI]	p*	FLC N=46 n (%)	POS vs FLC RR* [95% CI]	p*	VRC N=37 n (%)	POS vs VRC RR* [95% CI]	p*	ITR N=73	POS vs ITR RR* [95% CI]	p*
Zdiagnozowane IFD	1 (5,4)	16 (21,9)	0,24 (0,03; 1,7)	0,15	3 (6,5)	0,81 (0,09; 7,28)	0,85	2 (5,4)	0,97 (0,09; 10,07)	0,98	4 (5,5)	0,96 (0,11; 8,1)	0,97
Podejrzewane IFD	2 (10,5)	40 (54,8)	0,19 (0,05; 0,72)	0,02	21 (45,7)	0,23 (0,06; 0,89)	0,03	7 (18,9)	0,56 (0,13; 2,42)	0,44	17 (23,3)	0,45 (0,11; 1,79)	0,26
Śmiertelność związana z IFD	0 (0)	3 (4,1)	0,53 (0,03; 9,82)	0,67	0 (0)	-	-	0 (0)	-	-	0 (0)	-	-
Śmiertelność ogólna 30-dniowa	2 (10,5)	7 (9,6)	1,1 (0,25; 4,86)	0,90	2 (4,3)	2,42 (0,37; 15,96)	0,36	1 (2,7)	3,89 (0,38; 40,26)	0,25	2 (2,7)	3,84 (0,58; 25,53)	0,16
Śmiertelność ogólna 90-dniowa	2 (10,5)	10 (13,7)	0,77 (0,18; 3,22)	0,72	3 (6,5)	1,61 (0,29; 8,9)	0,58	1 (2,7)	3,89 (0,38; 40,26)	0,25	2 (2,7)	3,84 (0,58; 25,53)	0,16
Odpowiedź na chemioterapię	15 (78,9)	58 (79,5)	0,99 (0,77; 1,29)	0,96	35 (76,1)	1,04 (0,78; 1,38)	0,80	30 (8,1)	0,97 (0,74; 1,29)	0,85	59 (80,8)	0,98 (0,75; 1,26)	0,86

BL – brak leczenia, POS – pozakonazol, FLC – flukonazol, VRC – worykonazol, ITR - itrakonazol

*obliczenia analityków Agencji

- Tang 2017

Zidentyfikowano również jednoośrodkowe badanie retrospektywne, którego celem było porównanie skuteczności, bezpieczeństwa oraz efektywności kosztowej pozakonazolu oraz worykonazolu w profilaktyce inwazyjnych zakażeń grzybiczych u pacjentów z hematologicznymi nowotworami złośliwymi po chemioterapii lub HSCT.

Profilaktyka przeciwgrzybicza trwała ok. 19,49 dnia w grupie stosującej pozakonazol oraz 14,91 dnia w grupie otrzymującej worykonazol. W grupie otrzymującej pozakonazol objawy inwazyjnej choroby grzybiczej wymagające rozpoczęcia leczenia wystąpiły u 15 osób (N=81), w grupie stosującej worykonazol u 14 osób (N=83). W żadnej z grup nie odnotowano potwierdzonej diagnozy zakażenia grzybiczego, natomiast w każdej z grup wystąpił przypadek infekcji płuc prowadzącej do zgonu o prawdopodobnym grzybiczym podłożu.

Zdarzenia niepożądane wystąpiły istotnie statystycznie rzadziej w grupie stosującej pozakonazol niż worykonazol (n=1 vs. n=11, p=0,003).

Chłoniaki złośliwe

Nie odnaleziono badań dotyczących zastosowania pozakonazolu w ramach pierwotnej lub wtórej profilaktyki przeciwgrzybiczej w chłoniakach złośliwych w populacji pediatrycznej.

Nowotwory lite

Opisy przypadków (Athanasiadou 2019, Correa-Martinez 2018)

Ze względu na brak odnalezienia dowodów naukowych wyższej jakości do przeglądu włączono 2 opisy przypadków. Ich charakterystyka wraz z omówieniem skuteczności ocenianej interwencji znajduje się w tabeli poniżej. W badaniach nie oceniano bezpieczeństwa terapii.

Tabela 3. Skuteczność ocenianej interwencji na podstawie odnalezionych opisów przypadków

Badanie	Metodyka	Skuteczność
Athanasiadou 2019 Źródło finansowania: Brak informacji Konflikt interesów: Brak konfliktu	Typ badania: opis przypadku Populacja: 11-letni chłopiec stosujący chemioterapię w związku z nawracającym nerwiakiem zarodkowym (łac. <i>neuroblastoma</i>) Interwencja: pozakonazol w profilaktyce wtórej zakażenia grzybiczego (brak informacji o dawce) Okres obserwacji: 2 miesiące	<ul style="list-style-type: none"> • U 11-letniego pacjenta z ciężką neutropenią (ANC 0,1 x 10⁹/l) wystąpiły objawy zakażenia grzybiczego (mukormykoza), w wyniku czego podano mu liposomalną amfotericynę B (5 mg/kg/d), następnie dawkę zwiększono do 7 mg/kg/d. • 15. dnia dodano pozakonazol doustnie 20 mg/kg/d w związku z pogorszeniem stanu chorego. • W związku z pogarszającym się stanem klinicznym konieczne było chirurgiczne usunięcie zainfekowanych tkanek. Po operacji pacjent w stanie stabilnym został wypisany ze szpitala. • Leczenie przeciwgrzybicze zostało zakończone 45 dni od rozpoczęcia terapii. W ramach profilaktyki wtórej pacjentowi przepisano pozakonazol do stosowania przez 6 miesięcy. Nie zaobserwowano nawrotu zakażenia grzybiczego w trakcie kolejnych wizyt oraz cotygodniowego CT i MRI. • Pacjent zmarł z powodu progresji nowotworu 2 miesiące po wypisaniu ze szpitala.
Correa-Martinez 2018 Źródło finansowania: Brak informacji Konflikt interesów: Brak zadeklarowanego	Typ badania: opis przypadku Populacja: 6-letnia dziewczynka z aplazją podczas chemioterapii w związku z nefroblastomą z przerzutami do płuc Interwencja: pozakonazol w zmiennym schemacie dawkowania 100/200 mg (zmiana co drugi dzień) Okres obserwacji: 2 tygodnie	<ul style="list-style-type: none"> • 6-letnią pacjentkę z aplazją w trakcie chemioterapii z powodu nefroblastomy z przerzutami do płuc przyjęto do szpitala z powodu zainfekowanej rany głowy. Testy histopatologiczne, mikrobiologiczne oraz analiza sekwencji genów wskazała na infekcję patogenem <i>Coprinopsis cinerea</i>. • Empiryczna terapia pozakonazolem w dawce 100 mg 4x dz. doustnie wykazała poprawę stanu zdrowia. • Po 8 dniach pacjentkę wypisano ze szpitala z zaleceniem kontynuowania terapii pozakonazolem w schemacie dawkowania na zmianę 100 mg oraz 200 mg (zmiana co drugi dzień). • Po 2 tygodniach rana nie miała oznak stanu zapalnego, była sucha, bez wysięku.

CT – tomografia komputerowa, MRI – rezonans magnetyczny (ang. *magnetic resonance imaging*)

3.2. Omówienie wyników badań oraz ograniczenia analizy klinicznej

Niniejsza analiza cechuje się licznymi ograniczeniami, głównie ze względu na brak odnalezienia dowodów naukowych dotyczących populacji pediatrycznej.

W odniesieniu do chłoniaków złośliwych nie odnaleziono żadnych dowodów naukowych, które umożliwiłyby ocenę skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji w tym wskazaniu.

W przypadku ostrej białaczki limfoblastycznej odnaleziono dowody niskiej jakości (badania retrospektywne) dotyczące populacji szerszej – osoby dorosłe i dzieci – mediana wieku pacjentów włączanych do badania wskazuje, że większość z nich była dorosła, nie podano informacji o odsetku pacjentów pediatrycznych w każdym z badań. Podkreślenia wymaga także fakt, że oceniana w nich populacja tylko częściowo odpowiada analizowanej (u mniej niż połowy pacjentów w odnalezionych badaniach występowała ostra białaczka limfoblastyczna).

Odnalezione badanie Xu 2017 wykazało istotnie statystycznie niższe ryzyko podejrzewanych zakażeń grzybiczych w grupie pozakonazolu w porównaniu do osób nie otrzymujących terapii profilaktycznej oraz osób stosujących flukonazol. Analiza bezpieczeństwa nie wykazała różnic pomiędzy ramionami w odniesieniu do hepatotoksyczności, nefrotoksyczności, wydłużenia odstępu QT, zaburzeń widzenia oraz wysypki. Do ograniczeń tego badania należy zaliczyć populację pacjentów w poszczególnych ramionach, która znacznie różniła się między sobą liczebnością, co utrudnia wnioskowanie w zakresie uzyskanych efektów klinicznych, a ponadto badane grupy były mało liczne.

W retrospektywnym badaniu Tang 2017, którego celem było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa pozakonazolu oraz worykonazolu w profilaktyce inwazyjnych zakażeń grzybiczych u pacjentów z hematologicznymi nowotworami złośliwymi po chemioterapii lub HSCT, w żadnej z grup nie odnotowano potwierdzonej diagnozy zakażenia grzybiczego, natomiast w każdej z grup wystąpił przypadek infekcji płuc prowadzącej do zgonu o prawdopodobnym grzybiczym podłożu oraz objawy inwazyjnej choroby grzybiczej wymagające rozpoczęcia leczenia (pozakonazol 15/81 osób, worykonazol 14/83). Ogólna analiza profilu bezpieczeństwa w badaniu wskazała na przewagę pozakonazolu nad worykonazolem.

W przypadku wtórnej profilaktyki przeciwgrzybiczej u pacjentów z guzami litymi, odnaleziono jedynie 2 opisy przypadków, a ich poziom szczegółowości nie umożliwia wiarygodnego wnioskowania o skali osiąganego efektu terapeutycznego. Nie odnoszą się one także do oceny profilu bezpieczeństwa analizowanej interwencji, a czas obserwacji pacjentów był krótki (2 miesiące, 2 tygodnie), biorąc pod uwagę, że zgodnie z wytycznymi PTOHD¹ 2016 profilaktyka powinna być stosowana do zaprzestania stosowania immunosupresji lub do ustąpienia fazy neutropenicznej. W jednym z opisów przypadków wykazano skuteczność pozakonazolu w profilaktyce zakażeń wtórnych mukormykozą. Natomiast w drugim przypadku pozakonazol stanowił przede wszystkim skuteczną terapię zakażenia *Coprinopsis cinerea*. Kontynuacja terapii niższymi dawkami leku wpłynęła na brak nawrotu zakażenia po 2 tyg. od zakończenia leczenia szpitalnego.

W poprzednim raporcie z 2016 roku (OT.434.43.2016) przedstawiono 3 opisy przypadków (*De Leonardis 2015, Almannai 2013 i Irga 2009*) dla wskazania ostra białaczka limfoblastyczna. Nie odnaleziono w nim żadnych dowodów naukowych dotyczących stosowania wnioskowanej technologii w leczeniu pacjentów pediatrycznych z chłoniakami złośliwymi i nowotworami litymi. W publikacji *Almannai 2013* wskazano na skuteczność pozakonazolu – uzyskano remisję zakażenia grzybiczego u 3-letniej pacjentki pediatrycznej. Natomiast u pacjentów opisanych w pozostałych publikacjach nie osiągnięto pełnej kontroli infekcji grzybiczej.

Rada Przejrzystości uznała za zasadną refundację pozakonazolu w ocenianych wskazaniach u pacjentów powyżej 13 r. ż z nietolerancją na flukonazol lub/i itrakonazol (Opinia nr 241/2016 z dnia 8 sierpnia 2016 r.).

W przedmiotowym opracowaniu zidentyfikowano 2 retrospektywne badania obserwacyjne dotyczące profilaktyki w ostrej białaczce limfoblastycznej, stanowiące dowody wyższej jakości niż odnalezione w poprzednim raporcie opisy przypadków. Nowo odnalezione dowody naukowe, choć obarczone licznymi ograniczeniami, wskazują na skuteczność profilaktyki przeciwgrzybiczej z zastosowaniem posakonazolu. Ponadto, w zakresie profilaktyki przeciwgrzybiczej w przebiegu nowotworów litych, zidentyfikowano 2 opisy przypadków. W odniesieniu do chłoniaków złośliwych, podobnie jak poprzednio nie odnaleziono żadnych dowodów naukowych.

¹ Polskie Towarzystwo Onkologii i Hematologii Dziecięcej

4. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Athanasiadou 2019 Athanasiadou KI, Athanasiadis DI, Constantinidis J, Anastasiou A, Roilides E, Papakonstantinou E (2019) Successful treatment of rhinoorbital mucormycosis due to *Rhizopus arrhizus* with liposomal amphotericin B, posaconazole and surgical debridement in a child with neuroblastoma. *Medical Mycology Case Reports* 25: 10–14.
- Correa-Martinez 2017 Correa-Martinez C, Brentrup A, Hess K, Becker K, Groll AH, Schaumburg F (2018) First description of a local *Coprinopsis cinerea* skin and soft tissue infection. *New Microbe and New Infect.* 21: 102–104.
- Tang 2017 Tang L, et al. Posaconazole vs. voriconazole in the prevention of invasive fungal diseases in patients with haematological malignancies: A retrospective study. *Journal De Mycologie Médicale* (2018), <https://doi.org/10.1016/j.myc-med.2017.11.003>
- Xu 2017 Xu X-h, et al., Evaluation of the implementation rate of primary antifungal prophylaxis and the prognosis of invasive fungal disease in acute leukemia patients in China. *J Infect Chemother* (2017), <http://dx.doi.org/10.1016/j.jiac.2017.02.011>

Rekomendacje kliniczne i refundacyjne

- PTOHD 2016 J.R. Kowalczyk, M.J. Stefaniak, K. Kałwak J. Styczyński, "Standardy postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w inwazyjnej chorobie grzybiczej u dzieci: rekomendacje Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej"
- ECIL-4 2014 Groll AH, Castagnola E, Cesaro S, et. al., Fourth European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-4): guidelines for diagnosis, prevention, and treatment of invasive fungal diseases in paediatric patients with cancer or allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation, *Lancet Oncol* 2014; 15: e327–40

Pozostałe publikacje

- ChPL Noxafil Charakterystyka Produktu Leczniczego X (12.2018)
- OT.434.43.2016 Noxafil, pozakonazol, we wskazaniach innych niż określone w ChPL

5. Załączniki

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

Tabela 4. Produkty lecznicze zawierające ocenianą substancję czynną refundowane w ocenianym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDS [zł]
A 1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym								
112.0 Leki przeciwgrzybicze do stosowania ogólnego – pochodne triazolu - posaconazol								
Noxafil, zawiesina doustna, 40mg/ml	105 ml	05909990335244	2539,47	2666,44	2728,27	2728,27	ryczałt	3,20
C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym								
1125.0 Leki p-grzybicze – pochodne triazolu - posaconazol								
Noxafil, zawiesina doustna, 40mg/ml	105 ml	05909990335244	2539,47	2666,44	-	2666,44	bezpłatny	0

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 5. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 24.06.2019 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba wyników
1	"Search ""posaconazole"" [Supplementary Concept]"	1230
2	"Search posaconazole[Title/Abstract]"	2305
3	"Search SCH-56592[Title/Abstract]"	57
4	"Search SCH 56592"	2465
5	"Search Noxafil[Title/Abstract]"	23
6	"Search (((""posaconazole"" [Supplementary Concept]) OR posaconazole[Title/Abstract]) OR SCH-56592[Title/Abstract]) OR SCH 56592 OR Noxafil[Title/Abstract]"	2465
7	"Search ""Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma""[Mesh]"	27247
8	"Search ""Leukemia""[Mesh]"	225227
9	"Search ""Lymphoma""[Mesh]"	166606
10	"Search (""Lymphoma""[Mesh]) OR ""Leukemia""[Mesh]"	369520
11	"Search leukemia[Title/Abstract]"	207783
12	"Search lymphoma[Title/Abstract]"	152379
13	"Search (lymphoma[Title/Abstract]) OR leukemia[Title/Abstract]"	339511
14	"Search (((lymphoma[Title/Abstract]) OR leukemia[Title/Abstract])) OR (((""Lymphoma""[Mesh]) OR ""Leukemia""[Mesh])"	475379
15	"Search ((((""Lymphoma""[Mesh]) OR ""Leukemia""[Mesh])) AND (lymphoma[Title/Abstract]) OR leukemia[Title/Abstract])"	233652
16	"Search acute[Title/Abstract]"	1119268
17	"Search lymphoblast*[Title/Abstract]"	51970
18	"Search lymphocyt*[Title/Abstract]"	367465
19	"Search (lymphoblast*[Title/Abstract]) OR lymphocyt*[Title/Abstract]"	410958
20	"Search (((lymphoblast*[Title/Abstract]) OR lymphocyt*[Title/Abstract])) AND acute[Title/Abstract]) AND ((lymphoma[Title/Abstract]) OR leukemia[Title/Abstract])"	44932
21	"Search (((lymphoblast*[Title/Abstract]) OR lymphocyt*[Title/Abstract])) AND acute[Title/Abstract]) AND (""Lymphoma""[Mesh]) OR ""Leukemia""[Mesh]"	32978
22	"Search (((((lymphoblast*[Title/Abstract]) OR lymphocyt*[Title/Abstract])) AND acute[Title/Abstract]) AND ((lymphoma[Title/Abstract]) OR leukemia[Title/Abstract])) OR ""Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma""[Mesh]"	34427
23	"Search (((((((lymphoblast*[Title/Abstract]) OR lymphocyt*[Title/Abstract])) AND acute[Title/Abstract]) AND (""Lymphoma""[Mesh]) OR ""Leukemia""[Mesh]))) OR ""Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma""[Mesh]"	32978

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba wyników
24	"Search (((((((lymphoblast*[Title/Abstract] OR lymphocyt*[Title/Abstract])) AND acute[Title/Abstract]) AND ((lymphoma[Title/Abstract] OR leukemia[Title/Abstract]))) OR ""Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma""[Mesh])"	44932
25	"Search (((((((lymphoblast*[Title/Abstract] OR lymphocyt*[Title/Abstract])) AND acute[Title/Abstract]) AND ((""Lymphoma""[Mesh] OR ""Leukemia""[Mesh]))) OR ""Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma""[Mesh])"	40806
26	"Search (((((((lymphoblast*[Title/Abstract] OR lymphocyt*[Title/Abstract])) AND acute[Title/Abstract]) AND ((lymphoma[Title/Abstract] OR leukemia[Title/Abstract]))) OR ""Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma""[Mesh]) AND (((""posaconazole"" [Supplementary Concept]) OR posaconazole[Title/Abstract] OR SCH-56592[Title/Abstract] OR SCH 56592) OR Noxafil[Title/Abstract])"	49
27	"Search (((((((lymphoblast*[Title/Abstract] OR lymphocyt*[Title/Abstract])) AND acute[Title/Abstract]) AND ((""Lymphoma""[Mesh] OR ""Leukemia""[Mesh]))) OR ""Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma""[Mesh]) AND (((""posaconazole"" [Supplementary Concept]) OR posaconazole[Title/Abstract] OR SCH-56592[Title/Abstract] OR SCH 56592) OR Noxafil[Title/Abstract])"	33
28	"Search Lymphom*[Title/Abstract]"	171660
29	"Search (""Lymphoma""[Mesh] OR Lymphom*[Title/Abstract])"	230550
30	"Search (((""Lymphoma""[Mesh] OR Lymphom*[Title/Abstract]) AND (((""posaconazole"" [Supplementary Concept]) OR posaconazole[Title/Abstract] OR SCH-56592[Title/Abstract] OR SCH 56592) OR Noxafil[Title/Abstract])"	18
31	"Search ""Neoplasms""[Mesh]"	3183896
32	Search neoplasm*[Title/Abstract]"	263224
33	"Search tumor*[Title/Abstract]"	1363560
34	Search cancer*[Title/Abstract]"	1654626
35	Search carcinom*[Title/Abstract]"	632290
36	Search (((neoplasm*[Title/Abstract] OR tumor*[Title/Abstract] OR cancer*[Title/Abstract] OR carcinom*[Title/Abstract])"	2821238
37	"Search (""Neoplasms""[Mesh] OR (((neoplasm*[Title/Abstract] OR tumor*[Title/Abstract] OR cancer*[Title/Abstract] OR carcinom*[Title/Abstract])"	3952497
38	Search solid[Title/Abstract]"	303591
39	Search (solid[Title/Abstract] AND (""Neoplasms""[Mesh] OR (((neoplasm*[Title/Abstract] OR tumor*[Title/Abstract] OR cancer*[Title/Abstract] OR carcinom*[Title/Abstract])"	86890
40	Search (((solid[Title/Abstract] AND (""Neoplasms""[Mesh] OR (((neoplasm*[Title/Abstract] OR tumor*[Title/Abstract] OR cancer*[Title/Abstract] OR carcinom*[Title/Abstract]))) AND (((""posaconazole"" [Supplementary Concept]) OR posaconazole[Title/Abstract] OR SCH-56592[Title/Abstract] OR SCH 56592) OR Noxafil[Title/Abstract])"	10
41	Search (((((((solid[Title/Abstract] AND (""Neoplasms""[Mesh] OR (((neoplasm*[Title/Abstract] OR tumor*[Title/Abstract] OR cancer*[Title/Abstract] OR carcinom*[Title/Abstract]))) AND (((""posaconazole"" [Supplementary Concept]) OR posaconazole[Title/Abstract] OR SCH-56592[Title/Abstract] OR SCH 56592) OR Noxafil[Title/Abstract]) OR (""Lymphoma""[Mesh] OR Lymphom*[Title/Abstract]) AND (((""posaconazole"" [Supplementary Concept]) OR posaconazole[Title/Abstract] OR SCH-56592[Title/Abstract] OR SCH 56592) OR Noxafil[Title/Abstract]) OR (((((((lymphoblast*[Title/Abstract] OR lymphocyt*[Title/Abstract])) AND acute[Title/Abstract]) AND ((""Lymphoma""[Mesh] OR ""Leukemia""[Mesh]))) OR ""Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma""[Mesh]) AND (((""posaconazole"" [Supplementary Concept]) OR posaconazole[Title/Abstract] OR SCH-56592[Title/Abstract] OR SCH 56592) OR Noxafil[Title/Abstract])"	61
42	"Search (((((((lymphoblast*[Title/Abstract] OR lymphocyt*[Title/Abstract])) AND acute[Title/Abstract]) AND ((lymphoma[Title/Abstract] OR leukemia[Title/Abstract]))) OR (((lymphoma[Title/Abstract] OR leukemia[Title/Abstract]) OR (""Lymphoma""[Mesh] OR ""Leukemia""[Mesh])) Filters: Publication date from 2016/07/28"	46745
43	"Search (((((((solid[Title/Abstract] AND (""Neoplasms""[Mesh] OR (((neoplasm*[Title/Abstract] OR tumor*[Title/Abstract] OR cancer*[Title/Abstract] OR carcinom*[Title/Abstract]))) AND (((""posaconazole"" [Supplementary Concept]) OR posaconazole[Title/Abstract] OR SCH-56592[Title/Abstract] OR SCH 56592) OR Noxafil[Title/Abstract]) OR (""Lymphoma""[Mesh] OR Lymphom*[Title/Abstract]) AND (((""posaconazole"" [Supplementary Concept]) OR posaconazole[Title/Abstract] OR SCH-56592[Title/Abstract] OR SCH 56592) OR Noxafil[Title/Abstract]) OR (((((((lymphoblast*[Title/Abstract] OR lymphocyt*[Title/Abstract])) AND acute[Title/Abstract]) AND ((""Lymphoma""[Mesh] OR ""Leukemia""[Mesh]))) OR ""Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma""[Mesh]) AND (((""posaconazole"" [Supplementary Concept]) OR posaconazole[Title/Abstract] OR SCH-56592[Title/Abstract] OR SCH 56592) OR Noxafil[Title/Abstract]) Filters: Publication date from 2016/07/28"	19

Tabela 6. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 24.06.2019 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba wyników
1	exp posaconazole/	5648
2	"posaconazol"" .ti,ab,kw.	2657
3	noxafil.ti,ab,kw.	28
4	sch 56592.ti,ab,kw.	68
5	sch56592.ti,ab,kw.	24

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba wyników
6	spriafil.ti,ab,kw.	0
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	5813
8	exp acute lymphoblastic leukemia/	36031
9	"Leukemi*" .ti,ab,kw.	206258
10	"Lymphom*" .ti,ab,kw.	174153
11	9 or 10	353009
12	Acute.ti,ab,kw.	1098856
13	"lymphoblast*" .ti,ab,kw.	48011
14	"Lymphocyt*" .ti,ab,kw.	328601
15	13 or 14	369795
16	11 and 12 and 15	36722
17	8 or 16	49590
18	7 and 17	187
19	exp lymphoma/	198525
20	"Lymphom*" .ti,ab,kw.	174153
21	19 or 20	233169
22	7 and 21	190
23	exp solid tumor/	1022311
24	"neoplasm*" .ti,ab,kw.	189784
25	"tumor*" .ti,ab,kw.	1299859
26	"cancer*" .ti,ab,kw.	1676437
27	"carcinoma*" .ti,ab,kw.	597954
28	24 or 25 or 26 or 27	2629356
29	solid.ti,ab,kw.	277693
30	28 and 29	86797
31	23 or 30	1059565
32	7 and 31	170
33	18 or 22 or 32	454
34	exp child/	1685251
35	"child*" .ti,ab,kw.	1147202
36	"adolscent*" .ti,ab,kw.	44
37	teen.ti,ab,kw.	4795
38	infant.ti,ab,kw.	137306
39	toddler.ti,ab,kw.	3386
40	34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39	2046479
41	33 and 40 (Filters 2016-today)	96

Tabela 7. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania 24.06.2019 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba wyników
#1	posaconazole:ti,ab,kw	159
#2	posaconazol*:ti,ab,kw	160
#3	noxafil:ti,ab,kw	10
#4	sch 56592:ti,ab,kw	5
#5	sch56592:ti,ab,kw	1
#6	spriafil:ti,ab,kw	0
#7	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6	161
#8	MeSH descriptor: [Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma] explode all trees	1019
#9	Leukemi*:ti,ab,kw	12846
#10	Lymphom*:ti,ab,kw	11118
#11	#9 or #10	21175
#12	lymphoblast*:ti,ab,kw	3340
#13	Lymphocyt*:ti,ab,kw	21690
#14	#12 or #13	24640
#15	Acute:ti,ab,kw	125028
#16	#11 and #14 and #15	3353
#17	#8 or #17	3430
#18	#7 and #18	4
#19	MeSH descriptor: [Lymphoma] explode all trees	2910
#20	Lymphom*:ti,ab,kw	11118
#21	#20 or #21	11465
#22	#7 and #22	5
#23	neoplasm*:ti,ab,kw	71573
#24	tumor*:ti,ab,kw	60818
#25	cancer*:ti,ab,kw	144990
#26	carcinom*:ti,ab,kw	38418
#27	#24 or #25 or #26 or #27	189137
#28	MeSH descriptor: [Neoplasms] explode all trees	70316
#29	#28 or #29	197606

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba wyników
#30	solid*:ti,ab,kw	12475
#31	#30 and #31	7025
#32	#7 and #32	4
#33	#33 or #23 or #19 [Custom Range: 2016-2019]	12