



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.4221.21.2022
(Aneks do opracowania nr: OT.4321.27.2019)

Data ukończenia: 12 maja 2022 r.

Spis treści

1. Przedmiot i historia zlecenia	3
2. Rekomendacje kliniczne.....	4
3. Wskazanie dowodów naukowych	9
3.1. Inwazyjne zakażenia grzybicze w przebiegu przewlekłej choroby ziarniniakowej	9
3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	9
3.1.2. Opis badań włączonych do analizy	9
3.2. Inwazyjne zakażenia grzybicze u dzieci poniżej 18 r.ż. z MDS przygotowywanych do przeszczepienia komórek krwiotwórczych	9
3.2.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	9
3.2.2. Opis badań włączonych do analizy	10
3.2.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu.....	10
3.3. Inwazyjne zakażenia grzybicze u dzieci poniżej 18 r.ż. po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych w ramach wtórnej profilaktyki przeciugrzybiczej, ukierunkowanej na wcześniej występujące zakażenia grzybicze, do czasu stabilnego wszczepienia zakończenia leczenia immunosupresyjnego	11
3.3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	11
3.3.2. Opis badań włączonych do analizy	11
3.4. Podsumowanie	11
4. Źródła	13
5. Załączniki	14
5.1. Wykaz leków zawierających ocenianą substancję czynną finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania	14
5.2. Strategia wyszukiwania publikacji.....	14

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 2022 r., poz. 463) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr OT.4321.27.2019, na podstawie którego została wydana Opinia Rady Przejrzystości nr 179/2019. 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 posaconasolum 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 immunosupresyjnego.

Ww. opinia Rady Przejrzystości dotyczyła leku Noxafil w postaci zawiesiny doustnej (40 mg/ml, 105 ml), który obecnie jest finansowany w katalogu chemioterapii¹, natomiast nie jest już finansowany w ramach refundacji aptecznej (był finansowany do kwietnia 2021 roku).

Obecnie, zgodnie z obwieszczeniem MZ z dnia 20 kwietnia 2022 roku, w ramach refundacji aptecznej oraz w ramach katalogu chemioterapii refundowane są inne produkty lecznicze zawierające pozakonazol:

- Posaconazole AHCL w postaci zawiesiny doustnej (40 mg/ml, 105 ml),
- Posaconazole Glenmark w postaci zawiesiny doustnej (40 mg/ml, 105 ml),
- Posaconazole Mylan w postaci zawiesiny doustnej (40 mg/ml, 105 ml),
- Posaconazole Sandoz w postaci zawiesiny doustnej (40 mg/ml, 105 ml),
- Posaconazole Stada w postaci zawiesiny doustnej (40 mg/ml, 105 ml),
- Posaconazole Teva w postaci zawiesiny doustnej (40 mg/ml, 105 ml).

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 ramach katalogu chemioterapii leki zawierające substancję czynną posaconazolium refundowane są we wskazaniach: Zapobieganie inwazyjnym zakażeniom grzybiczym u pacjentów z ostrą białaczką szpikową lub zespołem mielodysplastycznym otrzymujących chemio terapię mogącą powodować długotrwałą neutropenię i u których jest duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych; 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; Ostra białaczka limfoblastyczna standardowego lub pośredniego ryzyka - u dzieci do 18 roku życia; Chłoniaki złośliwe - u dzieci do 18 roku życia; Nowotwory lite - u dzieci do 18 roku życia.

2. Rekomendacje kliniczne

W dniu 29 kwietnia 2022 przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w opracowaniu AOTMiT z 2019 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 ziarniniakowa, 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 2 amerykańskie dotyczące stosowania pozakonazolu we wskazaniach ujętych w niniejszym opracowaniu. Rekomendacje są zgodne z zawartymi w opracowaniu OT.4321.27.2019 i zalecają stosowanie pozakonazolu w ramach profilaktyki zakażeń grzybiczych.

Wytyczne polskie z 2020 r., europejskie ECIL-8 2020, ESCMID/ECMM 2019 oraz amerykańskie NCCN 2021 rekomendują stosowanie pozakonazolu w profilaktyce przeciwgrzybiczej u pacjentów pediatrycznych po krwiotwórczym przeszczepieniu komórek macierzystych oraz z przewlekłą chorobą ziarniniakową (wytyczne polskie oraz NCCN 2021 dotyczą również pacjentów dorosłych). Ponadto panel ekspertów w wytycznych ASCO 2020 wskazuje, że u dzieci starszych >13 r.ż. można zastosować pozakonazol w ramach profilaktyki przeciwgrzybiczej po allo-HSCT w trakcie immunosupresji, nie należy jednak stosować rutynowo profilaktyki przeciwgrzybiczej u dzieci i młodzieży poddanym auto-HSCT. Dodatkowo wytyczne ESCMID/ECMM 2019 podkreślają brak dowodów na skuteczność i bezpieczeństwo pozakonazolu 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 ziarniniakową.

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	
PTHiT, PTOHD, PALG 2020 <i>Polish Society of Hematology and Blood Transfusion, Polish Society of Pediatric Oncology and Hematology, and Polish Adult Leukemia Study Group</i>	<u>Rekomendacje dot. stosowania pierwotnej profilaktyki przeciwgrzybiczej u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka (ALL, AML, SAA, MDS, CGD, SCID, allo-HSCT):</u> Dorośli: <ul style="list-style-type: none"> ▪ flukonazol (D-II) ▪ pozakonazol (B-II) ▪ worykonazol może być brany pod uwagę (B1), ▪ mykafungina (C-I) ▪ itraconazol (D-II)

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ liposomalna amfoterycyna B / preparat lipidowy amfoterycyny B (CII) <p>Ze względu na interakcje leków, azoli drugiej generacji nie należy stosować podczas chemioterapii wysokodawkowej. U pacjentów leczonych GVHD pozakonazol jest najbardziej efektywny w zapobieganiu IA (AI).</p> <p><u>Dzieci:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Terapią z wyboru w Polsce jest pozakonazol (B-I). W czasie stosowania pozakonazolu nie zaleca się równoległego podawania inhibitorów pompy protonowej, a w przypadku konieczności zastosowania alkaloidów Vinca niezbędne jest czasowe odstawienie azolu (badania amerykańskie wskazują na możliwość podania pozakonazolu w odstępie 24 godzin, ale nie jest to jeszcze potwierdzone). • Można również rozważyć stosowanie: mykafunginy, flukonazolu (należy jednak pamiętać o jego 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 (faza pre-engraftment):</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 (B1) i worykonazol (B1). <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 dot. leczenia zakażeń grzybiczych towarzyszących CGD.</p> <p><u>Siła zaleceń:</u></p> <p>A – dobre dowody podtrzymujące zalecenie za lub przeciw stosowaniu. B – umiarkowane dowody podtrzymujące zalecenie za lub przeciw stosowaniu. C – słabe dowody podtrzymujące zalecenie. D - rekomendacja przeciwko zastosowaniu leku</p> <p><u>Jakość dowodów:</u></p> <p>I – dowody naukowe pochodzą z co najmniej 1 właściwego RCT. II – dowody naukowe pochodzą z co najmniej 1 dobrze zaprojektowanego badania klinicznego bez randomizacji, z kohortowych lub kliniczno-kontrolnych badań analitycznych (raczej z więcej niż 1 ośrodka), badań wielu szeregów czasowych lub spektakularne wyniki z niekontrolowanych eksperymentów). III – dowody naukowe z opinii szanowanych autorytetów na podstawie klinicznego doświadczenia, badań opisowych lub raportów komitetów ekspertów.</p> <p>Konflikt interesów: autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów Źródła finansowania: brak zewnętrznego źródła</p>
Rekomendacje zagraniczne	
<p>NCCN 2021 National Comprehensive Cancer Network USA</p>	<p>Rekomendacja dotyczy zapobiegania i leczenia infekcji związanych z nowotworami. <u>Rekomendacje nie wskazują odrębnych metod terapii w przypadku populacji pediatrycznej.</u> <u>Profilaktyka przeciwgrzybicza u pacjentów z MDS ze średnim lub wysokim ryzykiem zakażenia:</u> - pozakonazol^A (kat. 1), - worykonazol^A, flukonazol^A, echinokandyna* lub amfoterycyna B** (kat. 2B). <u>Profilaktyka przeciwgrzybicza u pacjentów po allo-HSCT ze średnim lub wysokim ryzykiem zakażenia:</u> - flukonazol^A lub echinokandyna (kat. 1), - worykonazol^A, pozakonazol^A lub amfoterycyna B** (kat. 2B).</p> <p>^Aitakonazol, worykonazol i pozakonazol są silniejszymi inhibitorami wątrobowymi izoenzymu cytochromu P450 3A4 niż flukonazol i mogą istotnie statystycznie zmniejszać klirens niektórych leków stosowanych w leczeniu raka (np. winkrystyny). W wybranych przypadkach kiedy standardowa terapia jest przeciwwskazana (takich jak interakcje leków u pacjentów z białaczką lub ryzyko wydłużonego odcinka QT) niektóre centra rozważają użycie echinokandyny, amfoterycyny B w profilaktycznych dawkach lub isawukonazolu, chociaż nie testowano ich bezpośrednio w badaniach.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>*wszystkie trzy leki w klasie (mykafungina, kaspofungina i anidulafungina) są rozważana przez wielu jako wymienne.</p> <p>**lipidowa postać jest ogólnie preferowana z powodu mniejszej toksyczności.</p> <p><u>Siła zaleceń:</u></p> <p><i>Kategoria 1: na podstawie wysokiej jakości dowodów, z jednolitym konsensusem NCCN, że interwencja jest właściwa.</i></p> <p><i>Kategoria 2A: na podstawie niskiej jakości dowodów, z jednolitym konsensusem NCCN, że interwencja jest właściwa.</i></p> <p><i>Kategoria 2B: na podstawie niskiej jakości dowodów, z konsensusem NCCN, że interwencja jest właściwa.</i></p> <p><i>Kategoria 3: na podstawie dowodu z jakiegokolwiek poziomu wiarygodności, większa niezgodność NCCN, że interwencja jest właściwa.</i></p> <p><i>Konflikt interesów: brak informacji</i></p> <p><i>Źródło finansowania: nie podano</i></p>
<p>ECIL-8 2020 European Conference on Infections in Leukaemia</p>	<p><u>Rekomendacje dotyczące pierwotnej chemoprowfilaktyki inwazyjnych chorób grzybiczych u dzieci z chorobą nowotworową lub po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pierwotna przeciwgrzybicza profilaktyka jest mocno rekomendowana u pacjentów pediatrycznych z wysokim ryzykiem inwazyjnej choroby grzybiczej ($\geq 10\%$ szacowanej naturalnej częstości występowania) (stopień i poziom rekomendacji A-III) • flukonazol dla pacjentów z białaczką i allogenicznym HSCT przed przyjęciem się przeszczepu (faza pre-engraftment) (stopień i poziom rekomendacji A-III) • flukonazol dla pacjentów z allogenicznym HSCT po okresie przeszczepienia (post-engraftment phase) (stopień i poziom rekomendacji D-III) • pozakonazol (stopień i poziom rekomendacji A-III) • itrakonazol (stopień i poziom rekomendacji B-III) • liposomalna amfoterycyna B (stopień i poziom rekomendacji B-III/B-IV) • worykonazol (stopień i poziom rekomendacji B-III) • mykafungina (stopień i poziom rekomendacji C-I/C-II) • liposomalna amfoterycyny B w aerozolu (stopień i poziom rekomendacji brak) • kaspofungina (stopień i poziom rekomendacji brak) • izawukonazol (stopień i poziom rekomendacji brak) <p><u>Jakość dowodów:</u></p> <p><i>I – dowody naukowe pochodzą z co najmniej 1 właściwego RCT.</i></p> <p><i>II – dowody naukowe pochodzą z co najmniej 1 dobrze zaprojektowanego badania klinicznego bez randomizacji, z kohortowych lub kliniczno-kontrolnych badań analitycznych (raczej z więcej niż 1 ośrodka), badań wielu szeregów czasowych lub spektakularne wyniki z niekontrolowanych eksperymentów.</i></p> <p><i>III – dowody naukowe z co najmniej 1 dobrze zaprojektowanego badania klinicznego (włączając drugorzędowe punkty końcowe), bez randomizacji, kohortowe lub kontrolowane badania kliniczne (najlepiej prowadzone w więcej niż 1 ośrodku)</i></p> <p><i>t – wyniki z różnych kohort pacjentów lub o podobnej sytuacji dotyczącej statusu immunologicznego).</i></p> <p><i>III – dowody naukowe z opinii szanowanych autorytetów na podstawie klinicznego doświadczenia, badań opisowych lub raportów komitetów ekspertów.</i></p> <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p><i>A – dobre dowody podtrzymujące zalecenie za lub przeciw stosowaniu.</i></p> <p><i>B – umiarkowane dowody podtrzymujące zalecenie za lub przeciw stosowaniu.</i></p> <p><i>C – słabe dowody podtrzymujące zalecenie.</i></p> <p><i>D – rekomendacja przeciwko zastosowaniu.</i></p> <p><i>Konflikt interesów: autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów</i></p> <p><i>Źródła finansowania: Astellas Pharma, Gilead Sciences, Merck, Pfizer</i></p>
<p>ASCO 2020 American Society of Clinical Oncology</p>	<p><u>Rekomendacje grupy ekspertów dotyczące profilaktyki przeciwgrzybiczej u dzieci z chorobą nowotworową lub po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zalecane jest stosowanie profilaktyki przeciwgrzybiczej u dzieci i młodzieży poddanym allo-HSCT w fazie pre-engraftment (silna rekomendacja, umiarkowana jakość dowodów). • Eksperci sugerują, żeby nie stosować rutynowo profilaktyki przeciwgrzybiczej u dzieci i młodzieży poddanym autoHSCT (słaba rekomendacja, niska jakość dowodów). • Jeśli planowane jest zastosowanie profilaktyki przeciwgrzybiczej, rekomenduje się stosowanie leków grzybobójczych (silna rekomendacja, wysoka jakość dowodów). • Rekomenduje się stosowanie leków z grupy echinokandyn lub przeciwgrzybiczych azoli. U dzieci poniżej 13 roku życia zaleca się stosowanie leków z grupy echinokandyn, worykonazol, itrakonazol.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Natomiast u dzieci starszych można zastosować także pozakonazol (silna rekomendacja, umiarkowana jakość dowodów).</p> <ul style="list-style-type: none"> Nie zaleca się stosowania amfoterycyny B rutynowo jako profilaktyka przeciwgrzybicza (silna rekomendacja, niska jakość dowodów). U pacjentów po przeszczepie allo-HSCT należy rozważyć zastosowanie profilaktyki przeciwgrzybiczej podczas stosowania immunosupresji w celu terapii GVHD (słaba rekomendacja, niska jakość dowodów). <p><i>Konflikt interesów: autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów</i></p> <p><i>Źródła finansowania: Pediatric Oncology Group of Ontario oraz granty The Wellcome Trust Strategic Award, The Medical Research Council Center for Medical Mycology, a Canada Research Chair in Pediatric Oncology Supportive Care</i></p>
<p>ESCMID / ECMM 2019 <i>The European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases, the European Confederation of Medical Mycology</i></p>	<p><u>Wytyczne dotyczące m. in. zasad postępowania w przypadku infekcji inwazyjnym <i>Aspergillus</i> u noworodków i dzieci</u></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"> itakonazol (A/B-II), pozakonazol (A-II) (zalecany do stosowania przy jednoczesnym monitorowaniu stężenia leku w osoczu, brak dowodów na skuteczność i bezpieczeństwo u pacjentów <13 r.ż.) worykonazol (A-II), liposomalna amfoterycyna B (B-II/III) mykafungina (B-II/III), liposomalna amfoterycyna B w aerozolu (C-II/III), kaspofungina (C-II/III). <p>W przewlekłej chorobie ziarniniakowej u dzieci z wysokim ryzykiem zakażenia wytyczne zalecają stosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> itakonazolu (A-II), pozakonazolu (A-III) (zalecany do stosowania przy jednoczesnym monitorowaniu stężenia leku w osoczu, dane o bezpieczeństwie dostępne są dla dzieci powyżej 4 r.ż.) interferonu-γ 50 μg (B-II). <p><u>W ramach podstawowej terapii (udowodniony lub prawdopodobny <i>Aspergillus</i>) u pacjentów m.in. po HSCT: z zespołami nowotworowymi i z niewydolnością szpiku kostnego; z przewlekłą chorobą ziarniniakową wytyczne zalecają stosowanie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> worykonazolu (A-II), liposomalnej amfoterycyny B (B-II), kaspofunginy (C-II), L-AmB + echinokandyny (C-II), kompleksu lipidowego amfoterycyny B (C-III), itakonazolu iv (C-III), dezokycholanu amfoterycyny B (D-II), dyspersji koloidalnej amfoterycyny B (D-II). <p><u>Sila zaleceń:</u></p> <p>A – stowarzyszenia silnie zalecają postępowanie; B – stowarzyszenia umiarkowanie zalecają postępowanie; C – stowarzyszenia marginalnie zalecają postępowanie; D – rekomendacja przeciwko zastosowaniu leku</p> <p><u>Poziom dowodów:</u></p> <p>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>Dodane indeksy: r - metaanalizy lub przeglądy systematyczne badań RCT; t - wyniki z różnych kohort pacjentów lub o podobnej sytuacji dotyczącej statusu immunologicznego.</i></p> <p><i>Konflikt interesów: autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów</i></p> <p><i>Źródło finansowania: ESCMID, ECMM</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
-----------------------------------	---------------------------

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, IA – Aspergillosis, TDM – monitorowanie leków terapeutycznych (ang. therapeutic drug monitoring)

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 2019 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 6 kwietnia 2022 roku w bazach medycznych Medline (via PubMed), Embase (via Ovid) i Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 5 czerwca 2019 r. tj. wyszukiwano badań opublikowanych po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu OT.4321.27.2019.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

Populacja: pacjenci z przewlekłą chorobą ziarniniakową; minimum 5 pacjentów.

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 w 2019 roku, tj. wielośrodkowe, jednoramienne, badanie otwarte 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 2019 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 zespołem mielodysplastycznym (MDS) przygotowywanych do przeszczepienia komórek krwiotwórczych. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 6 kwietnia 2022 roku w bazach medycznych Medline (via PubMed), Embase (via Ovid) i Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 5 czerwca 2019 r. tj. wyszukiwano badań opublikowanych po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu OT.4321.27.2019.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

Populacja: pacjenci w wieku <18 r.ż. z MDS przygotowywani do przeszczepu komórek krwiotwórczych; minimum 5 pacjentów.

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 w 2019 roku, 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 odnaleziono przegląd systematyczny z metaanalizą Wong 2020, w którym przedstawiono wyniki m.in. 2 badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa pozakonazolu stosowanego w profilaktyce zakażeń grzybiczych u pacjentów z zespołem mielodysplastycznym. Ponieważ wyniki jednego z tych badań (Cornely 2007) zostały już opisane we wcześniejszym raporcie z 2016 roku (OT.434.35.2016), w niniejszym raporcie przedstawiono jedynie wyniki drugiego badania (Shen 2013) opisane w przeglądzie Wong 2020.

Nie odnaleziono badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do analizy opublikowanych po dacie zakończenia wyszukiwania w przeglądzie Wong 2020, tj. po 1 czerwca 2020 r.

3.2.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

Tabela 2. Charakterystyka i wyniki włączonych przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Wyniki
<p>Wong 2020</p> <p><u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> Institute of Research, Development and Innovation, International Medical University, Kuala Lumpur, Malaysia</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • badania RCT; • pozakonazol podawany jako interwencja (bez względu na dawkę); • inny lek przeciwgrzybiczy jako komparator; • pacjenci w każdym wieku, zagrożeni przedłużającą się neutropenią; • pacjenci z nowotworami hematologicznymi, którzy otrzymywali chemioterapię lub biorcy przeszczepów w trakcie leczenia immunosupresyjnego; • jako pierwszorzędowy punkt końcowy uwzględniona częstość występowania udowodnionych / prawdopodobnych inwazyjnych infekcji grzybiczych (IFI), sklasyfikowanych według zmienionych kryteriów EORTC/MSG; • jako drugorzędowe punkty końcowe uwzględnione: częstość występowania inwazyjnej aspergilozy, częstość występowania inwazyjnej kandydozy, niepowodzenie kliniczne, śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny, śmiertelność związana z infekcją oraz zdarzenia niepożądane związane z leczeniem. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • publikacje zawierające niewystarczające informacje; • publikacje nie spełniające kryteriów włączenia. <p><u>Przeszukiwane bazy:</u> MEDLINE (PubMed), Wiley, ScienceDirect, Web of Science, Cochrane Library</p> <p><u>Data wyszukiwania:</u> czerwiec 2020 r.</p>	<p>Do przeglądu włączono łącznie 5 badań, w których skuteczność pozakonazolu oceniano w populacji pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • z ostrą białaczką szpikową (AML) i zespołem mielodysplastycznym (MDS) - badanie Cornely 2007 (304 pacjentów w ramieniu POZ w wieku 13-82 lata); • z ostrą białaczką szpikową (AML) i zespołem mielodysplastycznym (MDS) - badanie Shen 2013 (129 pacjentów w ramieniu POZ w wieku 17-61 lata); • z nowotworami hematologicznymi, którzy przeszli HSCT i rozwinęła się u nich choroba przeszczep przeciw gospodarzowi (GVHD) - badanie Ullmann 2007 (301 pacjentów w ramieniu POZ w wieku 13-72 lata); • z nowotworami hematologicznymi, którzy przebyli allogeniczny HSCT - badanie Chafari 2012 (24 pacjentów w ramieniu POZ w wieku 20-66 lata); • z nowotworami hematologicznymi, leczonych chemioterapią - badanie Epstein 2018 (58 pacjentów w ramieniu POZ w wieku 26-74 lata); <p>Skuteczność*</p> <p><u>Badanie Shen 2013:</u></p> <p>Wyniki badania wskazują, że wśród pacjentów leczonych pozakonazolem odnotowano mniejszą szansę wystąpienia IFI niż w przypadku pacjentów leczonych flukonazolem (OR = 0,33, CI 95% [0,1; 1,05]), jednak różnica nie była istotna statystycznie (p=0,063).</p> <p>Bezpieczeństwo</p> <p>W badaniu Shen 2013 nie raportowano częstości występowania zdarzeń niepożądanych.</p> <p>Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem pozakonazolu w pozostałych badaniach uwzględnionych w przeglądzie Wong 2020 były: zaburzenia żołądkowo-jelitowe (nudności, wymioty i biegunka) oraz zaburzenia czynności wątroby.</p>

* - przedstawiono wyłącznie wyniki badania Shen 2013

Skróty: POZ - pozakonazol, RCT - randomizowane badania kliniczne, IFI - inwazyjne infekcje grzybicze, EORTC/MSG - Europejska Organizacja Badań i Leczenia Raka oraz Mycoses Study Group, MDS - zespół mielodysplastyczny, GVHD - choroba przeszczep przeciw gospodarzowi, AML - ostra białaczka szpikowa, HSCT - transplantacja komórek krwiotwórczych,

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 2019 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 6 kwietnia 2022 roku w bazach medycznych Medline (via PubMed), Embase (via Ovid) i Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 5 czerwca 2019 tj. wyszukiwano badań opublikowanych po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu OT.4321.27.2019.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

Populacja: pacjenci w wieku <18 r.ż. po przeszczepie komórek macierzystych, stosujący immunosupresję; minimum 5 pacjentów.

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 w 2019 roku, tj. wielośrodkowe, jednoramienne badanie retrospektywne.

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

3.3.2. Opis badań włączonych do analizy

W ramach przeprowadzonego przeglądu publikacji odnaleziono przegląd systematyczny z metaanalizą Wong 2020, w którym przedstawiono wyniki m.in. 1 badania (Ullmann 2007) spełniającego kryteria włączenia, jednak wyniki tego badania zostały już przedstawione we wcześniejszym raporcie z 2016 roku (OT.434.35.2016) zatem w niniejszym raporcie zrezygnowano z ich opisywania.

Nie odnaleziono badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do analizy opublikowanych po dacie zakończenia wyszukiwania w przeglądzie Wong 2020, tj. po 1 czerwca 2020 r.

3.4. Podsumowanie

W ramach aktualizacji przeglądu systematycznego w kontekście wskazań zawartych w niniejszej analizie nie odnaleziono badań klinicznych dotyczących skuteczności i/lub bezpieczeństwa pozakonazolu w populacji pacjentów z przewlekłą chorobą ziarniniakową oraz wśród dzieci poniżej 18 r.ż. po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych spełniających kryteria włączenia do analizy. Odnaleziono natomiast jeden przegląd systematyczny z metaanalizą Wong 2020, oceniający skuteczność i bezpieczeństwo pozakonazolu w profilaktyce zakażeń grzybiczych m. in. u pacjentów z zespołem mielodysplastycznym, którzy otrzymali chemioterapię lub przeżyli transplantację komórek krwiotwórczych.

Do przeglądu Wong 2020 włączono 3 badania RCT, których kryteria włączenia obejmowały m. in. pacjentów poniżej 18 roku życia. Wyniki dwóch z tych badań zostały już opisane we wcześniejszych raportach dotyczących pozakonazolu, zatem w niniejszym raporcie przedstawiono jedynie wyniki badania Shen 2013. Do badania tego włączono łącznie 252 pacjentów z ostrą białaczką szpikową (AML) i zespołem mielodysplastycznym (MDS) w wieku od 15 do 68 lat (średnia wieku - 40 lat), którzy zostali zrandomizowani do dwóch ramion: pozakonazolu i flukonazolu.

W badaniu Shen 2013 wśród pacjentów stosujących pozakonazol odnotowano mniejszą szansę wystąpienia infekcji grzybiczych niż w przypadku pacjentów stosujących flukonazol (OR = 0,33, CI 95% [0,1; 1,05]), jednak różnica nie osiągnęła istotności statystycznej ($p=0,063$).

W badaniu Shen 2013 nie raportowano częstości występowania zdarzeń niepożądanych, natomiast najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem pozakonazolu w pozostałych badaniach uwzględnionych w przeglądzie Wong 2020 były: zaburzenia żołądkowo-jelitowe (nudności, wymioty i biegunka) oraz zaburzenia czynności wątroby.

Należy wziąć pod uwagę, że badanie Shen 2013 dotyczyło populacji szerszej niż uwzględniona w kryteriach włączenia do analizy, ponieważ obejmowało pacjentów zarówno z MDS jak i z ostrą białaczką szpikową. Ponadto zdecydowanie największą część populacji stanowili pacjenci powyżej 18 roku życia. Autorzy publikacji Wong 2020 nie przedstawili wyników dla poszczególnych subpopulacji, ani informacji o odsetku pacjentów poniżej 18 roku życia.

4. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

Wong 2020 TseYee Wong , Yee Shen Loo , Sajesh KalkandiVeetil, Pei Se Wong , Gopinath Divya , Siew Mooi Ching & Rohit Kunnath Menon., Efcacy and safety of posaconazole for the prevention of invasive fungal infections in immunocompromised patients: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. (2020) 10:14575. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-71571-0>

Rekomendacje kliniczne

ASCO 2020 Lehrnbecher T. et al., Clinical Practice Guideline for Systemic Antifungal Prophylaxis in Pediatric Patients With Cancer and Hematopoietic Stem-Cell Transplantation Recipients, American Society of Clinical Oncology, 2020, J Clin Oncol 38

ECIL-8 2020 Groll A. et al., 8th European Conference on Infections in Leukaemia: 2020 guidelines for the diagnosis, prevention, and treatment of invasive fungal diseases in paediatric patients with cancer or post-haematopoietic cell transplantation, Lancet Oncol 2021; 22: e254–69

ESCMID-ECMM 2019 Warris A. et al., ESCMID-ECMM guideline: diagnosis and management of invasive aspergillosis in neonates and children, European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Clinical Microbiology and Infection, 2019

NCCN 2021 National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology: Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections, version 1.2021 (July 2, 2021)]

PTHiT, PTOHD, PALG 2020 Gil L. et al., Antifungal management in adults and children with hematological malignancies or undergoing hematopoietic cell transplantation: recommendations of Polish Society of Hematology and Blood Transfusion, Polish Society of Pediatric Oncology and Hematology, and Polish Adult Leukemia Study Group, 2020

Pozostałe publikacje

ChPL
Posaconazole
AHCL Charakterystyka Produktu Leczniczego Posaconazole AHCL (02.2022)

Raport
OT.4321.27.2019 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. OT.4321.27.2019

Raport
OT.434.35.2016 Noxafil, posaconazolium we wskazaniach off-label. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego. OT.434.35.2016

5. Załączniki

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

Tabela 3. Produkty lecznicze zawierające pozakonazol refundowane w ocenianym wskazaniu (wg. Obwieszczenia MZ z dnia 20 kwietnia 2022)

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod GTIN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
112.0 Leki przeciwgrzybicze do stosowania ogólnego - pochodne triazolu - posaconazol								
Posaconazole AHCL, zawiesina doustna, 40 mg/ml	105 ml	05055565754351	648,00	680,40	709,88	708,75	ryczałt	4,33
Posaconazole Glenmark, zawiesina doustna, 40 mg/ml	105 ml	08595112678152	734,40	771,12	800,60	708,75	ryczałt	95,05
Posaconazole Mylan, zawiesina doustna, 40 mg/ml	105 ml	05901797710743	648,00	680,40	709,88	708,75	ryczałt	4,33
Posaconazole Sandoz, zawiesina doustna, 40 mg/ml	105 ml	07613421033408	907,20	952,56	982,04	708,75	ryczałt	276,49
Posaconazole Stada, zawiesina doustna, 40 mg/ml	105 ml	05909991368562	646,92	679,27	708,75	708,75	ryczałt	3,20
Posaconazole Teva, zawiesina doustna, 40 mg/ml	105 ml	05909991422059	646,92	679,27	708,75	708,75	ryczałt	3,20

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

5.2. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 4. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 06.04.2022 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Search (((("posaconazole" [Supplementary Concept]) OR (((posaconazole[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]))	242
#2	#1 date 01.06.2019-06.04.2022	32

Tabela 5. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 06.04.2022 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	exp posaconazole/	7657
#2	posaconazole.ab,kw,ti.	3501
#3	noxafil.ab,kw,ti.	52
#4	sch 56592.ab,kw,ti.	77
#5	sch56592.ab,kw,ti.	33
#7	1 or 2 or 3 or 4 or 5	7871
#8	exp chronic granulomatous disease/	4298

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#9	granulomatous disease.ab,kw,ti.	6432
#10	8 or 9	7737
#11	exp myelodysplastic syndrome/	41145
#12	myelodysplastic syndrome.ab,kw,ti.	17021
#13	MDS.ab,kw,ti.	32443
#14	myelodysplasia.ab,kw,ti.	4887
#17	11 or 12 or 13 or 14	58769
#18	exp hematopoietic stem cell transplantation/	59711
#19	hematopoietic stem cell transplantation.ab,kw,ti.	29888
#20	haematopoietic stem cell therapy.ab,kw,ti.	18
#23	18 or 19 or 20	63612
#24	10 or 17 or 23	123211
#25	7 and 24	1101
#26	#25 date 3 years	401

Tabela 6. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 06.04.2022 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	posaconazole or SCH-56592 or Noxafil	129
#2	[Granulomatous Disease, Chronic]	19
#3	[Granulomatous Disease]:MESH	220
#4	#2 OR #3	228
#5	[Myelodysplastic Syndromes]	529
#6	[Myelodysplastic Syndrome]:MESH	1411
#7	#5 OR #6	1497
#8	[Hematopoietic Stem Cell Transplantation] MESH	1197
#9	[Hematopoietic Stem Cell Transplantation]	2699
#10	#8 OR #9	2752
#11	#4 or #7 or #10	5187
#12	#1 and #11	40
#13	#12 date 01.06.2019-06.04.2022	11