



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Biuro Obsługi Rady Przejrzystości i Rady ds. Taryfikacji

Noxafil (posaconazolum) w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych

Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości
w sprawie oceny zasadności finansowania
ze środków publicznych leków
we wskazaniach innych niż ujęte
w charakterystyce produktu leczniczego

Raport Nr: AOTMiT-BOR-434-10/2015

Warszawa, wrzesień 2015 r.

Zastosowane skróty:

ABLC – kompleks lipidowy amfoterycyny B

AML – ostra białaczka szpikowa, ang. *acute myelogenous leukemia*

CGD – przewlekła choroba ziarniniakowa, ang. *chronic granulomatous disease*

FDA – Food and Drug Administration

GVHD – choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi, ang. *graft versus host disease*

HSCT – przeszczep macierzystych komórek krwiotwórczych, ang. *hematopoietic stem cell transplant*

MDS – zespół mieloplastyczny, ang. *myeloblastic syndromes*

Spis treści

1.	Podstawowe informacje o zleceniu.....	4
2.	Problem decyzyjny	5
3.	Problem zdrowotny.....	5
3.1.	Interwencje wnioskowane i komparatory	7
3.1.1.	Interwencje	7
3.1.2.	Wskazania zarejestrowane	8
3.1.3.	Komparatory	8
3.1.4.	Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną.....	9
4.	Rekomendacje kliniczne i refundacyjne	10
4.1.	Rekomendacje kliniczne	10
4.2.	Rekomendacje refundacyjne	13
5.	Analiza kliniczna	14
5.1.	Metodologia analizy klinicznej.....	14
5.2.	Badania włączone do analizy	15
5.3.	Skuteczność (efektywność) kliniczna i bezpieczeństwo	15
5.4.	Bezpieczeństwo wg Charakterystyki Produktu Leczniczego.....	18
5.5.	Podsumowanie analizy klinicznej.....	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
6.	Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	21
7.	Podsumowanie – kluczowe informacje i wnioski z raportu.....	21
	Piśmiennictwo	25

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (RR-MM-DD) i znak pisma zlecającego

08-09-2015
PLA.4600.334.2015.DJ

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Noxafil, Posaconazolum, zawiesina doustna, 40 mg/ml, 105 ml, kod EAN: 5909990335244, we wskazaniu: przewlekła choroba ziarniniakowa charakteryzująca się wysoką częstością grzybiczych zakażeń narządowych u pacjentów w wieku 18 lat i powyżej

Tryb zlecenia: Zlecenie na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345) w związku z art. 31 n pkt 5 oraz 31s ust. 6 pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581, z późn. zm.)

Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia)

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Oceniana technologia medyczna:

Substancja czynna, nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania, Kod EAN

Posaconazolum	Noxafil, zawiesina doustna, 40 mg/ml	1 bute ka 105 ml	5909990335244
---------------	--------------------------------------	------------------	---------------

Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:

Nazwa	Podmiot odpowiedzialny	Postać farmaceutyczna
Schering-Plough S.A. (FR)	Merck Sharp &Dohme Ltd.	Zawiesina doustna
Schering-Plough Labo N.V. (BE)		

2. Problem decyzyjny

W dniu 11.09.2015 r., pismem z dnia 08.09.2015 r., znak PLA.4600.334.2015.DJ wpłynęło do Agencji zlecenie Ministra Zdrowia dotyczące przygotowania opinii Rady Przejrzystości w sprawie wydania z urzędu decyzji o objęciu refundacją leku przy danych klinicznych w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345) w związku z art. 31 n pkt 5 oraz 31s ust. 6 pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581, z późn. zm.)

Niniejsze opracowanie dotyczy zasadności objęcia refundacją leku Noxafil (zawiesina dustna) u chorych na przewlekłą chorobę ziarniniakową charakteryzującą się wysoką częstością grzybiczych zakażeń narządowych w populacji pediatrycznej i pacjentów dorosłych.

3. Problem zdrowotny

ICD-10: D 71 Przewlekła choroba ziarniniakowa (CGD)

Przewlekła choroba ziarniniakowa należy do pierwotnych niedoborów odporności. Przyczyną choroby jest mutacja jednego z genów kodujących podjednostki kompleksu oksydazy NADPH, którego prawidłowa funkcja jest niezbędna w procesie wewnątrzkomórkowego zabijania drobnoustrojów. CGD charakteryzuje się występowaniem nawracających zakażeń dotyczących płuc, skóry, węzłów chłonnych, przewodu pokarmowego, wywołanych przez bakterie katalazo-dodatnie i grzyby.

Przewlekłą chorobę ziarniniakową klasyfikuje się do pierwotnych (wrodzonych) niedoborów odporności związanych z defektami komórek fagocytycznych (Szałowska 2012).

Epidemiologia

Przewlekła choroba ziarniniakowa występuje stosunkowo rzadko, częstość występowania choroby, w zależności od kraju/kontynentu, wynosi od 1:160 000 żywych urodzeń w Danii do 1:1 300 000 w Japonii, w Europie około 1:250 000. W rejestrze europejskim do 2001 roku wpisano 350 dzieci, w Polsce opisano tę chorobę u 30 dzieci (do 2002 roku) (Szałowska 2012).

Rokowanie w przewlekłej chorobie ziarniniakowej nie jest dobre. Mimo zwiększenia długości życia pacjentów od czasu wprowadzenia w latach 70-tych profilaktyki antybiotykowej zakażeń bakteryjnych, a w następnym dziesięcioleciu profilaktyki przeciwgrzybiczej, większość chorych umiera w drugiej lub trzeciej dekadzie życia. Przyczyną około 35% zgonów w tej grupie pacjentów jest inwazyjne zakażenie *Aspergillus* spp. (Olczak-Kowalczyk 2006).

Etiologia

Choroba dziedziczy się jako cecha sprzężona z chromosomem X lub autosomalnie recesywnie. Czas wystąpienia, przebieg kliniczny oportunistycznych zakażeń zależą od rodzaju defektu genowego. Podstawowym testem diagnostycznym, potwierdzającym brak zdolności do zabijania patogenów, jest test NBT (test redukcji błękitu nitrotetrazolowego). Defekt zabijania takich drobnoustrojów, jak: gronkowce katalazododatnie, *Serratia* sp., grzyby, w tym *Aspergillus*, spowodowany jest zaburzeniami metabolizmu anionów nadtlenkowych. Powoduje to powstawanie ropni skóry, narządów wewnętrznych, zapalenie węzłów chłonnych (Kubicka 2008).

CGD jest grupą zaburzeń wynikających z braku wytwarzania wysokich stężeń toksycznych, reaktywnych cząsteczek rodników tlenowych podczas "wybuchu tlenowego", który towarzyszy aktywacji fagocytów. O ile pierwotnie myślano, że te toksyczne rodniki tlenowe są bezpośrednio bakteriobójcze, to teraz wiadomo, że myszy z niedoborem proteaz ziarnistości neutrofilów, mimo prawidłowego wytwarzania nadtlenków, nie są w stanie obronić się przed zakażeniem gronkowcowym ani kandydozą. To proteazy uwalnianie poprzez wpływ jonów potasu, wtórny do wytwarzania nadtlenków, są w pierwszym rzędzie odpowiedzialne za niszczenie bakterii (Senatorski 2009).

Obraz kliniczny

Klasyczna postać CGD jest dziedziczona recesywnie w sprzężeniu z chromosomem X, typowo ujawnia się u chłopców w ciągu dwóch miesięcy od urodzenia, chociaż rozpoznanie może nie być ustalone aż do okresu dojrzałości. Do częstych powikłań zalicza się lokalne powiększenie węzłów chłonnych, hepatosplenomegalię, ropnie wątroby i *osteomyelitis*. W zakażonych organach stwierdza się rozsiane ropnie o etiologii *Staphylococcus aureus*, pałeczek Gram-ujemnych lub grzybiczej oraz stwierdza się nieserowaciejące ziarniaki z komórek olbrzymich (Senatorski 2009).

Głównymi problemami zdrowotnymi pacjentów z przewlekłą chorobą ziarniniakową (CGD) są: nawracające, ciężkie zakażenia; tworzenie ziarniniaków i rozwój procesów autoimmunizacyjnych. Zakażenia wywoływane są głównie przez bakterie katalazo-dodatnie (np. *Staphylococcus aureus*, jelitowe pałeczki G – ujemne, *Serratia marcescens* oraz *Pseudomonas cepacia*) oraz grzyby (*Aspergillus* sp., *C. albicans*). W około 60% zakażeń u pacjentów z przewlekłą chorobą ziarniniakową nie udaje się jednak wyhodować żadnego patogenu. Zakażenia często dotyczą narządów mających bezpośredni kontakt ze środowiskiem zewnętrznym (nawracające zapalenia płuc, ropnie skórne, zapalenia węzłów chłonnych, zapalenia układu moczowego, błony śluzowej żołądka, dwunastnicy i przetyku). Poważnym problemem są zapalenia kości i posocznice. Charakterystyczne dla przewlekłej choroby ziarniniakowej jest także formowanie się ropni narządowych (w wątrobie, śledzionie, płucach, kościach i rzadziej w mózgu) oraz występowanie nawracających biegunek i przetok okołoodbytniczych. U niektórych pacjentów spotyka się nawracające zapalenia spojówek, przewlekły nieżyt błony śluzowej nosa, zapalenia błony śluzowej jamy ustnej i przyzębia. Przewlekła choroba ziarniniakowa predysponuje także do występowania kandydozy jamy ustnej oraz aft nawracających. Charakterystycznym objawem przewlekłej choroby ziarniniakowej są także ziarniniaki naciekające różne narządy, co prowadzi często do ich dysfunkcji (Olczak-Kowalczyk 2006).

Diagnostyka

Najprostszym testem diagnostycznym na CGD jest test z błękitem nitrotetrazolowym, który zależy od zdolności generowania przez granulocyty wielojądrzaste rodników nadtlenkowych w trakcie fagocytozy. Czułe testy umożliwiają diagnostykę nosicielstwa sprzężonego z chromosomem X CGD oraz diagnostykę prenatalną na komórkach uzyskanych z próbki krwi płodu – test redukcji dihydrodaminy. CGD sprzężona z chromosomem X jest spowodowana brakiem jednego z cytochromów biorących udział w "wybuchu tlenowym". Kobiety-nosicielki mają połowę normalnej ilości tego cytochromu, a ich białe krwinki posiadają o połowę mniejszą zdolność wytwarzania rodników tlenowych (Senatorski 2009).

Leczenie

W leczeniu stosuje się chemoprophylaktykę: ko-trymoksazol i leki przeciwgrzybicze. Leczenie profilaktyczne jest prowadzone przez całe życie, co przedłuża czas życia pacjentów. Profilaktyka interferonem gamma zapobiega ciężkim zakażeniom bakteryjnym i skraca czas ich leczenia, nie zapobiega jednak zakażeniom grzybiczym. Interferon γ częściej stosowany jest obecnie jako wspomagające leczenie ciężkich zakażeń bakteryjnych, niż jako lek profilaktyczny. Stosowanie leczenia profilaktycznego interferonem gamma uzasadnione jest w postaciach przewlekłej choroby ziarniniakowej o ciężkim przebiegu. Podejmowane są pojedyncze próby przeszczepiania szpiku u chorych z postacią choroby sprzężonej z chromosomem X (Kubicka 2008).

Leczenie CGD opiera się na profilaktyce antybiotykowej (zwykle ko-trymoksazol) oraz leczeniu przeciwgrzybiczym w razie potrzeby. Badania z cytokiną IFN- γ wykazały pewien spadek liczby zakażeń bez widocznej poprawy zdolności zabijania przez neutrofile. Jediną nadzieję długotrwałego wyleczenia dla chorych z CGD oferuje allogeniczne przeszczepienie szpiku kostnego od dobranej pod względem HLA spokrewnionej dawcy. Procedura ta wiąże się z istotną śmiertelnością około 10% i jest zarezerwowana jedynie dla chorych z wyniszczającymi lub zagrażającymi życiu powikłaniami. Opcję stanowi również terapia genowa (Senatorski 2009).

Leczenie przewlekłej choroby ziarniniakowej to przede wszystkim profilaktyka oraz intensywne leczenie zakażeń. W profilaktyce antybiotykowej stosowane są trimetoprim (+/- sulfametoksazol) oraz leki przeciwgrzybicze: ketokonazol lub itraconazol. Znalazł tu także zastosowanie ludzki rekombinowany interferon. Istotną rolę w profilaktyce zakażeń odgrywa także utrzymanie zdrowia jamy ustnej. Leczenie zakażeń w przewlekłej chorobie ziarniniakowej polega przede wszystkim na wczesnym i długotrwałym pozajelitowym stosowaniu antybiotyków i o ile pozwalają na to warunki anatomiczne nacięciu (nakłuciu i drenażu) ropni. Przy braku poprawy, w zakażeniach zagrażających życiu indywidualnie można rozważyć również przetoczenia masy leukocytarnej. W przypadku występowania ziarniniaków, brak poprawy po antybiotykoterapii stanowi wskazanie do steroidoterapii w osłonie leków przeciwbakteryjnych i przeciwgrzybiczych. W związku ze słabą rekonstytucją układu granulocytarnego oraz ze względu na przeżywalność chorych do wieku dorosłego rzadko stosowaną metodą terapeutyczną jest przeszczep szpiku. Zdobyczą ostatnich lat są próby terapii genowej (Olczak-Kowalczyk 2006).

3.1. Interwencje wnioskowane i komparatory

3.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 1. Charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego

Nazwa(y), postać farmaceutyczna, droga podania, rodzaj i wielkość opakowania, EAN	Noxafil, posaconazole, zawiesina doustna, 40 mg/ml Butelka 105 ml EAN 5909990335244									
Substancja czynna	pozakonazol									
Droga podania	podanie doustne									
Grupa farmakoterapeutyczna	Leki przeciwgrzybicze do stosowania ogólnego, pochodne triazolowe, kod ATC: J02A C04.									
Mechanizm działania	Pozakonazol jest inhibitorem 14 α -demetylasy lanosterolu (CYP51), enzymu katalizującego kluczowy etap biosyntezy ergosterolu.									
Dawkowanie	<p>Noxafil dostępny jest także w postaci tabletek dojelitowych o mocy 100 mg i w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji o mocy 300 mg. W celu uzyskania optymalnego stężenia osocznego lepiej jest zastosować Noxafil w tabletkach, który na ogół zapewnia wyższe stężenie leku w osoczu niż Noxafil w postaci zawiesiny doustnej. Tabletek i zawiesiny doustnej nie należy stosować zamiennie ze względu na różnice w dawkowaniu obu postaci leku. Zalecane dawkowanie przedstawiono w tabeli poniżej.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Wskazanie</th> <th>Dawka i czas trwania leczenia</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Oporne inwazyjne zakażenia grzybicze (IZG)/pacjenci z IZG i z nietolerancją na terapię pierwszego rzutu</td> <td>200 mg (5 ml) cztery razy na dobę. Pacjentom, którzy mogą tolerować posiłki lub preparaty odżywcze, można alternatywnie podawać dawkę 400 mg (10 ml) dwa razy na dobę podczas spożywania lub zaraz po spożyciu posiłku lub preparatu odżywczego. Czas trwania leczenia należy dostosować do stopnia nasilenia choroby podstawowej, szybkości ustępowania immunosupresji i odpowiedzi klinicznej.</td> </tr> <tr> <td>Kandydoza jamy ustnej i gardła</td> <td>Dawka początkowa to 200 mg (5 ml) podawane raz na dobę w ciągu 1. doby, a następnie 100 mg (2,5 ml) raz na dobę przez 13 dni. W celu zwiększenia wchłaniania po podaniu doustnym i zapewnienia odpowiedniej dawki produktu leczniczego, każdą dawkę produktu Noxafil należy podawać podczas spożywania lub zaraz po spożyciu posiłku, albo - u pacjentów nietolerujących standardowych pokarmów - po podaniu preparatu odżywczego.</td> </tr> <tr> <td>Zapobieganie inwazyjnym zakażeniom grzybiczym</td> <td>200 mg (5 ml) trzy razy na dobę. W celu zwiększenia wchłaniania po podaniu doustnym i zapewnienia odpowiedniej dawki produktu leczniczego, każdą dawkę produktu Noxafil należy podawać podczas spożywania lub zaraz po spożyciu posiłku, albo - u pacjentów nietolerujących standardowych pokarmów - po podaniu preparatu odżywczego. Czas trwania leczenia należy dostosować do ustępowania neutropenii lub immunosupresji. U pacjentów z ostrą białaczką szpikową (AML) lub zespołem mielodysplastycznym (MDS) profilaktyczne podawanie produktu Noxafil należy rozpocząć na kilka dni przed przewidywanym wystąpieniem neutropenii i kontynuować przez 7 dni od momentu, gdy liczba neutrofilii przekroczy 500 komórek w mm³.</td> </tr> </tbody> </table>		Wskazanie	Dawka i czas trwania leczenia	Oporne inwazyjne zakażenia grzybicze (IZG)/pacjenci z IZG i z nietolerancją na terapię pierwszego rzutu	200 mg (5 ml) cztery razy na dobę. Pacjentom, którzy mogą tolerować posiłki lub preparaty odżywcze, można alternatywnie podawać dawkę 400 mg (10 ml) dwa razy na dobę podczas spożywania lub zaraz po spożyciu posiłku lub preparatu odżywczego. Czas trwania leczenia należy dostosować do stopnia nasilenia choroby podstawowej, szybkości ustępowania immunosupresji i odpowiedzi klinicznej.	Kandydoza jamy ustnej i gardła	Dawka początkowa to 200 mg (5 ml) podawane raz na dobę w ciągu 1. doby, a następnie 100 mg (2,5 ml) raz na dobę przez 13 dni. W celu zwiększenia wchłaniania po podaniu doustnym i zapewnienia odpowiedniej dawki produktu leczniczego, każdą dawkę produktu Noxafil należy podawać podczas spożywania lub zaraz po spożyciu posiłku, albo - u pacjentów nietolerujących standardowych pokarmów - po podaniu preparatu odżywczego.	Zapobieganie inwazyjnym zakażeniom grzybiczym	200 mg (5 ml) trzy razy na dobę. W celu zwiększenia wchłaniania po podaniu doustnym i zapewnienia odpowiedniej dawki produktu leczniczego, każdą dawkę produktu Noxafil należy podawać podczas spożywania lub zaraz po spożyciu posiłku, albo - u pacjentów nietolerujących standardowych pokarmów - po podaniu preparatu odżywczego. Czas trwania leczenia należy dostosować do ustępowania neutropenii lub immunosupresji. U pacjentów z ostrą białaczką szpikową (AML) lub zespołem mielodysplastycznym (MDS) profilaktyczne podawanie produktu Noxafil należy rozpocząć na kilka dni przed przewidywanym wystąpieniem neutropenii i kontynuować przez 7 dni od momentu, gdy liczba neutrofilii przekroczy 500 komórek w mm ³ .
Wskazanie	Dawka i czas trwania leczenia									
Oporne inwazyjne zakażenia grzybicze (IZG)/pacjenci z IZG i z nietolerancją na terapię pierwszego rzutu	200 mg (5 ml) cztery razy na dobę. Pacjentom, którzy mogą tolerować posiłki lub preparaty odżywcze, można alternatywnie podawać dawkę 400 mg (10 ml) dwa razy na dobę podczas spożywania lub zaraz po spożyciu posiłku lub preparatu odżywczego. Czas trwania leczenia należy dostosować do stopnia nasilenia choroby podstawowej, szybkości ustępowania immunosupresji i odpowiedzi klinicznej.									
Kandydoza jamy ustnej i gardła	Dawka początkowa to 200 mg (5 ml) podawane raz na dobę w ciągu 1. doby, a następnie 100 mg (2,5 ml) raz na dobę przez 13 dni. W celu zwiększenia wchłaniania po podaniu doustnym i zapewnienia odpowiedniej dawki produktu leczniczego, każdą dawkę produktu Noxafil należy podawać podczas spożywania lub zaraz po spożyciu posiłku, albo - u pacjentów nietolerujących standardowych pokarmów - po podaniu preparatu odżywczego.									
Zapobieganie inwazyjnym zakażeniom grzybiczym	200 mg (5 ml) trzy razy na dobę. W celu zwiększenia wchłaniania po podaniu doustnym i zapewnienia odpowiedniej dawki produktu leczniczego, każdą dawkę produktu Noxafil należy podawać podczas spożywania lub zaraz po spożyciu posiłku, albo - u pacjentów nietolerujących standardowych pokarmów - po podaniu preparatu odżywczego. Czas trwania leczenia należy dostosować do ustępowania neutropenii lub immunosupresji. U pacjentów z ostrą białaczką szpikową (AML) lub zespołem mielodysplastycznym (MDS) profilaktyczne podawanie produktu Noxafil należy rozpocząć na kilka dni przed przewidywanym wystąpieniem neutropenii i kontynuować przez 7 dni od momentu, gdy liczba neutrofilii przekroczy 500 komórek w mm ³ .									

3.1.2. Status rejestracyjny

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego wg EMA

Procedura rejestracyjna	Centralna (EU/1/05/320/001 - numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu)
Data wydania <u>pierwszego</u> pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	25 października 2005
Data <u>ostatniego przedłużenia</u> pozwolenia	25 października 2010
Lek sierocy (TAK/NIE)	NIE

Dnia 20 października 2006 r. FDA zarejestrowała Noxafil w postaci roztworu doustnego w profilaktyce inwazyjnych zakażeń *Aspergillus* i *Candida* u pacjentów w wieku 13 lat i starszych, którzy są w grupie wysokiego ryzyka wystąpienia tych zakażeń ze względu na ciężkie niedobory odporności, np. po przeszczepach HSCT z GVHD lub u osób z nowotworami układu krwiotwórczego o przedłużonej neutropenii po stosowanej chemioterapii oraz w leczeniu kandydozy jamy ustnej i gardła, w tym kandydoz opornych na leczenie itrakonazolem i/lub flukonazolem.

Dnia 25 grudnia 2013 r. FDA zarejestrowała Noxafil w postaci tabletek o opóźnionym uwalnianiu, 100 mg we wskazaniach do stosowania takich samych jak w przypadku roztworu doustnego.

Źródło: FDA 2015

<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Overview&DrugName=NOXAFIL>

(data dostępu 17.09.2015 r.)

3.1.3. Wskazania zarejestrowane

Noxafil (posaconazolium) (ChPL Noxafil)

Wskazania zarejestrowane: Noxafil zawiesina doustna jest wskazany w leczeniu następujących zakażeń grzybiczych u dorosłych:

- inwazyjna aspergiloza oporna na amfoterycynę B lub itrakonazol, lub w przypadku nietolerancji tych leków przez pacjenta;
- fuzarioza oporna na amfoterycynę B lub w przypadku nietolerancji amfoterycyny B przez pacjenta;
- chromoblastomikoza i grzybnia oporne na itrakonazol lub w przypadku nietolerancji itrakonazolu przez pacjenta;
- kokcydioidomikoza oporna na amfoterycynę B, itrakonazol lub flukonazol, lub w przypadku nietolerancji tych leków przez pacjenta;
- kandydoza jamy ustnej i gardła: jako terapia pierwszego rzutu u pacjentów z ciężką postacią choroby lub u pacjentów o obniżonej odporności, u których przewiduje się słabą odpowiedź na leczenie miejscowe.

Oporność definiowana jest jako progresja zakażenia lub brak poprawy po co najmniej 7 dniach stosowania dawek terapeutycznych, dotychczas skutecznych w leczeniu przeciwgrzybiczym.

Noxafil zawiesina doustna jest również wskazany w zapobieganiu inwazyjnym zakażeniom grzybiczym u następujących pacjentów:

- Pacjentów z ostrą białaczką szpikową (ang. *acute myelogenous leukemia*, AML) lub zespołem mielodysplastycznym (ang. *myelodysplastic syndromes*, MDS), którzy otrzymują chemioterapię w celu indukcji remisji i mogą w związku z tym mieć długotrwałą neutropenię oraz duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych;
- Pacjentów po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych (ang. *hematopoietic stem cell transplant* - HSCT), którzy otrzymują duże dawki leków immunosupresyjnych z powodu choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. *graft versus host disease*, GVHD) i u których jest duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych.

3.1.4. Komparatory

Według odnalezionych wytycznych klinicznych (Bonilla 2005) u chorych na pierwotne niedobory odporności, w tym na CGD, można zastosować następujące typy terapii:

- profilaktykę przeciwdrobnoustrojową dla każdego patogenu (antybiotyki i leki przeciwgrzybicze), na który jest wrażliwy patogen i terapię profilaktyczną, jeśli jest dostępna, oraz szczepienia, jeśli są pasujące do sytuacji chorego;
- interwencję chirurgiczną w leczeniu opornych na leki ropni i zainfekowanych tkanek;
- dożylną terapię substytucyjną immunoglobulinami;
- podskórną terapię substytucyjną immunoglobulinami;
- przeszczep szpiku kostnego lub terapia genowa.

Nie odnaleziono informacji o finansowaniu w Polsce komparatorów we wskazaniu zgodnym z problemem decyzyjnym.

3.1.5. Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną

Odnaleziono jedną opinię Rady Przejrzystości, wydaną na podstawie art. 40 ustawy o refundacji (wskazanie pozarejestacyjne), która oceniała lek Noxafil w podobnym wskazaniu, tj. m. in.: jako lek dostępny na receptę, we wskazaniu: u pacjentów <18 r.ż. w przewlekłej chorobie ziarniniakowej (D71) charakteryzującej się wysoką częstością grzybiczych zakażeń narządowych (Opinia Rady Przejrzystości nr 221/2014 z dnia 28 lipca 2014 r., wydana bez uprzedniego przygotowania materiałów analitycznych przez Agencję). Opinia była pozytywna:

„Rada uważa za zasadne finansowanie produktu leczniczego Noxafil (posaconazolium) w zakresie następujących wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego:

- jako lek dostępny na receptę, we wskazaniu: zespół mielodysplastyczny (MDS) u pacjentów <18 r.ż. przygotowujących do przeszczepienia komórek krwiotwórczych;
- jako lek dostępny na receptę, we wskazaniu: u pacjentów <18 r.ż. w przewlekłej chorobie ziarniniakowej (D71) charakteryzującej się wysoką częstością grzybiczych zakażeń narządowych;
- jako lek dostępny na receptę, we wskazaniu: we wtórnej profilaktyce przeciwgrzybiczej po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych u pacjentów <18 r.ż., ukierunkowanej na wcześniej występujące zakażenia grzybicze, do czasu stabilnego wszczepienia i zakończenia leczenia immunosupresyjnego;
- jako lek dostępny na receptę: pacjenci <18 r.ż. z ostrą białaczką limfoblastyczną wysokiego ryzyka, z nawrotem ostrej białaczki limfoblastycznej lub ostrej białaczki szpikowej.”

Ponadto odnaleziono dwie analizy weryfikacyjne Agencji przygotowane dla wniosków o finansowanie leku Noxafil ze środków publicznych w innych wskazaniach niż wnioskowana interwencja:

- AOTM-OT-4350-1/2014 – Noxafil (pozakonazol) we wskazaniu: zapobieganie inwazyjnym zakażeniom grzybiczym u pacjentów po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych z chorobą przeszczep przeciw gospodarzowi.

Opinia była negatywna: „Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Noxafil (pozakonazol), 40 mg/ml, zawiesina doustna, kod EAN 5909990335244, w ramach leków dostępnych w aptece na receptę, we wskazaniu: zapobieganie inwazyjnym zakażeniom grzybiczym u pacjentów po przeszczepieniu szpiku (ang. hematopoietic stem cell transplant - HSCT), którzy otrzymują duże dawki leków immunosupresyjnych z powodu choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi i u których jest duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych.”

- AOTM-OT-4352-1/2014 – Noxafil (pozakonazol) we wskazaniu: 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).

Opinia była pozytywna: „Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją leku Noxafil (pozakonazol) we wskazaniu 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. Rada uznaje za właściwe ograniczenie wskazań do szczególnie zdefiniowanej grupy chorych z nowo rozpoznanymi: ostrą białaczką szpikową lub zespołem mielodysplastycznym i neutropenią lub z ich pierwszym nawrotem i neutropenią. Lek powinien być wydawany chorym bezpłatnie w ramach grupy limitowej: drugiej generacji azolowe leki przeciwgrzybicze. Warunkiem uznania za zasadne finansowania leku Noxafil (pozakonazol) jest obniżenie jego ceny poniżej progu efektywności kosztowej. Tym samym Rada uznaje za konieczne obniżenie ceny leku lub wprowadzenie innych instrumentów dzielenia ryzyka pozwalających na uzyskanie efektywności kosztowej leku.”

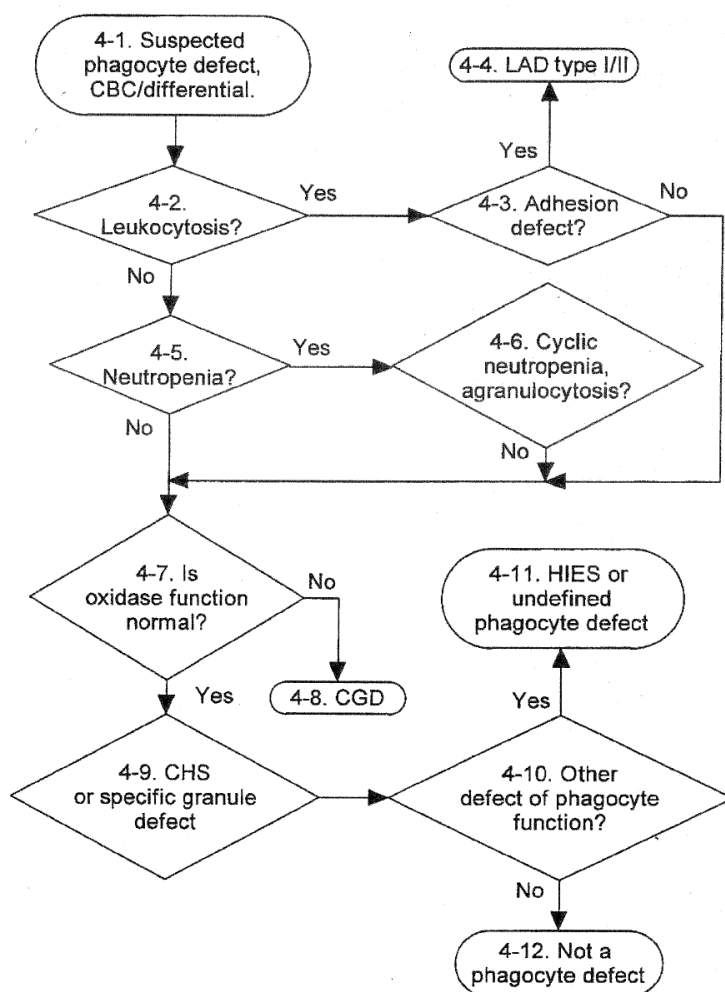
4. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne

4.1. Rekomendacje kliniczne

W dniu 16 września 2015 roku przeprowadzono wyszukiwanie rekomendacji klinicznych na stronach internetowych organizacji międzynarodowych zajmujących się ochroną zdrowia. Odnaleziono jedną rekomendację kliniczną dotyczącą postępowania terapeutycznego we wrodzonych niedoborach odporności, w tym w przewlekłej chorobie ziarniniakowej.

Tabela 3. Rekomendacje kliniczne dotyczące leczenia farmakologicznego stosowanego w przedmiotowych wskazaniach (Bonilla 2005).

Autorzy, przedmiot, rekomendacji	Rekomendacja
Wrodzone niedobory odporności (w tym przewlekła choroba ziarniniakowa)	
<p>Wytyczne dotyczące diagnostyki i postępowania w pierwotnych niedoborach odporności</p> <p>Konsensus ekspertów AAAAI (American Allergy, Asthma and Immunology), ACAAI (American College of Allergy, Asthma and Immunology) i JCAAI (Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology) w oparciu o dostępne dowody naukowe (PubMed)</p> <p>(Bonilla 2005)</p>	<p>Ogólne wskazania dla terapii pierwotnych niedoborów odporności:</p> <p>Wskazane są <u>4 główne typy terapii</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> - profilaktyka przeciwdrobnoustrojowa dla każdego patogenu, na którego jest wrażliwy nosiciel i terapia profilaktyczna jest dostępna oraz szczepienia, jeśli odpowiednie. - dożylna terapia substytucyjna immunoglobulinami - podskórna terapia substytucyjna immunoglobulinami - przeszczep szpiku kostnego lub terapia genowa <p>Poniżej przedstawiono rekomendacje odnoszące się do przewlekłej choroby ziarniniakowej.</p> <p>W przypadku CGD zalecana jest profilaktyka antybakteryjna i przeciwwgrzybicza oraz stosowanie cytokin (interferon gamma), a także przeszczep szpiku kostnego.</p> <p>Zalecono również unikanie szczepionek zawierających żywe bakterie.</p> <p><i>Przewlekła choroba ziarniniakowa:</i></p> <p>Stanowisko 175: Bakteryjne i grzybicze, głęboko osadzone infekcje ziarniniakowe są charakterystyczne dla CGD (siła dowodu C).</p> <p>Stanowisko 176: Diagnoza CGD może zostać postawiona w oparciu o wynik testu aktywności utleniającej fagocytów (siła dowodu C).</p> <p>Stanowisko 177: Leki przeciwdrobnoustrojowe i interferon gamma obniżają częstość występowania infekcji u pacjentów z CGD (siła dowodu A).</p> <p>Stanowisko 178: Transfuzja granulocytów może być wskazana w terapii infekcji u pacjentów z diagnozą CGD (siła dowodu C).</p> <p>Stanowisko 179: U pacjentów z CGD, w terapii ropni nieodpowiadających na terapię, wskazana jest agresywna interwencja chirurgiczna (siła dowodu C).</p> <p>Stanowisko 180: CGD może być wyleczone poprzez przeszczep szpiku kostnego (siła dowodu C).</p> <p><i>W ogólnym podsumowaniu dotyczącym przewlekłej choroby ziarniniakowej wyodrębniono następujące podsumowania:</i></p> <p>Podsumowanie 177: Środki przeciwbakteryjne i interferon gamma powodują ograniczenie występowania infekcji u pacjentów z CGD (siła dowodu A).</p> <p>Zalecana jest profilaktyka z użyciem trimetoprim-sulfametoksazolu (5 mg/kg, podzielone, dwa razy dziennie), która redukuje infekcje bakteryjne o 50%. Profilaktyka przeciwwgrzybicza z podaniem itraconazolu (100 mg/dzień do 50 kg m.c., następnie: 200 mg/dzień) ogranicza infekcje spowodowane <i>Aspergillus</i> spp. Profilaktyczne zastosowanie interferonu gamma (50µg/m², trzy razy w tygodniu) również ogranicza poważne infekcje u chorych z CGD.</p> <p>Podsumowanie 178: Transfuzja granulocytów może być wskazana w leczeniu zakażeń u chorych z CGD (siła dowodu C).</p> <p>Podsumowanie 179: U pacjentów z CGD, radykalne chirurgiczne opracowanie rany jest wskazane przy wystąpieniu ropni niereagujących na leczenie medyczne (siła dowodu C).</p> <p>Podsumowanie 180: Pacjenci z CGD mogą być leczeni przy pomocy przeszczepu szpiku kostnego (siła dowodów C).</p> <p><u>Wytyczne nie informują o zastosowaniu pozakonazolu w leczeniu inwazyjnych infekcji grzybiczych u chorych z CGD.</u></p>



Rysunek 1. Algorytm diagnozowania zaburzeń funkcji fagocytarnych, w tym przewlekłej choroby ziarniniakowej (CGD) (za Bonilla, 2005)

W poniższej tabeli zebrano odnalezione w wyniku przeglądu systematycznego artykuły przeglądowe przedstawiające opinie eksperckie podbudowane danymi z badań, dotyczące zasad postępowania terapeutycznego u chorych na CGD, ze szczególnym uwzględnieniem zakażeń grzybiczych.

Tabela 4 Przegląd publikacji przeglądowych dotyczących postępowania terapeutycznego u pacjentów z CGD, ze szczególnym uwzględnieniem profilaktyki i leczenia infekcji grzybiczych.

Autorzy, rok	Rekomendacja
Falcone 2012	<p>Większość inwazyjnych zakażeń grzybiczych u chorych na CGD jest poważnych i do niedawna wymagały one hospitalizacji z pozajelitowym leczeniem przeciwgrzybiczym.</p> <p>Worykonazol może być stosowany jako pierwsza linia leczenia w terapii inwazyjnej aspergilozy u chorych na CGD.</p> <p>Jeżeli inwazyjne zakażenia grzybicze są odporne na leczenie worykonazolem lub występuje jego nietolerancja, wówczas można zastosować leczenie <u>pozakonazolem</u>, który jest dobrze tolerowany i skuteczny.</p> <p>W przypadku, kiedy rodzaj grzyba powodującego infekcję jest niepewny, należy zastosować połączenie kilku leków w terapii przeciwgrzybiczej. Do najczęstszych kombinacji należą: preparaty lipidowe amfoterycyny B oraz worykonazol lub kaspofungin.</p> <p>Oprócz systemowego leczenia przeciwgrzybiczego, jeśli to możliwe, zalecane jest chirurgiczne oczyszczenie lub miejscowe wycięcie zakażonych grzybiczo tkanek.</p> <p>Możliwe jest stosowanie interferonu gamma w profilaktyce infekcji u pacjentów z CGD, jednak brak jest badań prospektywnych lub opisów przypadków potwierdzających skuteczność terapeutyczną INF-γ.</p>
Seger 2010	<p><i>Zapobieganie infekcjom</i></p> <p><u>Opieka ogólna</u> – polega na: ograniczeniu ekspozycji na potencjalne czynniki zakaźne; edukacji pacjenta i jego rodziców, otrzymaniu wszystkich rutynowych szczepień, unikanie szczepionki przeciwko Bacille Calmette-Guerin (BCG), profesjonalnej profilaktyce i leczeniu dentystrycznym, powstrzymaniu się od palenia, nieużywanie nawilżaczy powietrza, unikanie źródeł zakażenia grzybami z rodzaju <i>Aspergillus</i>, unikanie występowania zaparć i interwencji</p>

Autorzy, rok	Rekomendacja
	<p>w obrębie odbytnicy.</p> <p><u>Prewencja i leczenie infekcji</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – dożywnia profilaktyka antybiotykami i lekami przeciwgrzybiczymi. – leki z wyboru to: ko-trimoksazol (6 mg/kg/dzień trimetoprimu), który w ciąży można zastąpić cefuroksysem, oraz itraconazol (5 mg/kg/dzień roztwór doustny). – interferon gamma jest podawany przez większość europejskich lekarzy w wybranych przypadkach CGD. – przed otrzymaniem wyników z posiewu, należy podawać leki na podstawie wiedzy o najczęściej występujących infekcjach: w pierwszej kolejności można podać cyprofloksacynę lub meropen. – w przypadku zapalenia płuc, do antybiotykoterapii należy dołączyć leczenie przeciwgrzybicze przez podanie worykonazolu. – w przypadku wolnej odpowiedzi na leczenie antybiotykami doustnymi, należy zmienić formę podania na dożylną. – <u>pozakonazol</u> jest skuteczny w leczeniu ratunkowym przeciwko szerokiemu spektrum inwazyjnych infekcji grzybiczych, w tym również trudnych do wyleczenia infekcji w obrębie ośrodkowego układu nerwowego. <p><u>Procedury chirurgiczne</u> obejmują: drenaż ropni, wycięcie skupionych ognisk infekcji płuc lub wątroby, a także usunięcie niedrożności.</p> <p><u>Transfuzja białych krwinek</u> - powinna być stosowana w ostateczności.</p> <p><u>Leczenie pow kłań zapalnych</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – w przypadku długotrwałego podawania sterydów w dużych dawkach, profilaktyka przeciwgrzybicza powinna polegać na wprowadzeniu worykonazolu zamiast itraconazolu.
<p>Seger 2008</p>	<p><u>Zapobieganie infekcjom</u></p> <p><u>Opieka ogólna</u> – polega na: ograniczeniu ekspozycji na potencjalne czynniki zakaźne; edukacji pacjenta i jego rodziców, otrzymaniu wszystkich rutynowych szczepień, unikanie szczepionki przeciwko Bacille Calmette-Guerin (BCG), profesjonalnej profilaktyce i leczeniu dentystrycznym, powstrzymanie się od palenia, nieużywanie nawilżaczy powietrza, unikanie źródeł zakażenia grzybami z rodzaju <i>Aspergillus</i>, unikanie występowania zaparć i interwencji w obrębie odbytnicy.</p> <p><u>Profilaktyka</u></p> <p><u>Profilaktyka antybiotykowa</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – trimetoprim-sulfametoksazol (ko-trimoksazol) jest najczęściej stosowanym antybiotykiem, który jest dobrze tolerowany i nie prowadzi do wzrostu opornych szczepów bakterii. Terapia ko-trimozolem często jest połączona z drenażem chirurgicznym ropni. – W przypadku stwierdzenia alergii na sulfonamidy stosuje się kiprofloksacynę lub cefalosporynę o szerokim spektrum działania <p><u>Profilaktyka przeciwgrzybicza</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – W pierwszej kolejności stosuje się itraconazol, jako lek z wyboru, wykazujący wysoką aktywność przeciwko <i>Aspergillus</i> spp. <p><u>Profilaktyka z interferonem gamma</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – Zaleca się ostrożność przy stosowaniu tej terapii <p><u>Leczenie ostrych infekcji</u></p> <p><u>Terapia antybiotykowa</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – W leczeniu ostrych infekcji stosuje się antybiotyki działające na szerokie spektrum bakterii Gram-ujemnych – Cykl leczenia cyprofloksacyna (podanie doustne) może być podjęte jako rezerwowe w trakcie podróży lub wakacji <p><u>Leczenie przeciwgrzybicze</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – Odradzane jest stosowanie amfoterycyny B, ze względu na jej nefrotoksyczność – Worykonazol jest zalecany jako nowy standard leczenia inwazyjnej aspergilozy o zróżnicowanej etiologii oraz infekcji wywołanych przez grzyby <i>Scedosporidium</i>. – Udowodniona jest skuteczność stosowania <u>pozakonazolu</u> jako leczenia ratunkowego w infekcjach grzybiczych o szerokim i zróżnicowanym podłożu. – Echinocandina (np. kaspofungina) nie została jeszcze dobrze zbadana w badaniach klinicznych jako początkowe leczenie w aspergillozie, dlatego nie może być jeszcze rekomendowana <p><u>Operacje chirurgiczne</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – Odgrywają bardzo ważną rolę w leczeniu chorych z CGD: drenaż ropni, usuwanie niedrożności, wycięcie skonsolidowanych stanów ropnych i zmian ziarninakowych

Autorzy, rok	Rekomendacja
	<p><u>Transfuzja białych krwinek</u></p> <p><i>Leczenie powikłań zapalnych</i></p> <p><u>Terapia antybiotykowa</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – niskie dawki prednisonu są podstawą terapii dla powikłań obturacyjnych, pomimo iż generalnie unika się stosowania kortykosteroidów u chorych na CDG
<p>Polańska 2009</p>	<p>Leczenie może obejmować zarówno stosowanie leków, jak i właściwe postępowanie w opiece ogólnej. Konwencjonalne leczenie polega na profilaktyce oraz intensywnym postępowaniu medycznym, które prowadzą do ograniczenia zachorowalności i umieralności pacjentów z CGD. CGD jest umieszczone na liście chorób, w których stosuje się terapię genową i transplantację komórek macierzystych.</p> <p><i>Profilaktyka</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – długotrwałe profilaktyczne podawanie środków przeciwbakteryjnych i przeciwgrzybiczych profilaktyka jest skuteczne w zapobieganiu nawracających infekcji, powoduje zmniejszenie liczby powikłań, a także wpływa na poprawę rokowania w tej chorobie – trimetoprim-sulfametoksazol jest podstawowym antybiotykiem stosowanym profilaktycznie w CGD. Długotrwałe podawanie tego leku powoduje zmniejszenie występowania infekcji niegrzybiczych bez wzrostu występowania infekcji grzybiczych. U pacjentów uczulonych na związki siarki zalecana jest dikloksacylina. – profilaktyka przeciwgrzybicza u chorych na CGD zaleca stosowanie itraconazolu (dawka dla dorosłego: 200 mg doustnie, nie przekraczając 400 mg/dzień; dawka dla dziecka (<50kg m.c.): 5 mg/kg m.c./dzień, nie przekraczając 100 mg/dzień). Wskazano, że itraconazol podawany doustnie w profilaktyce aspergilozy jest bardziej skuteczny niż leczenie ketokonazolem. – kolejne standardowe leczenie zapobiegające infekcjom polega na podawaniu ludzkiego rekombinowanego interferonu gamma – odtworzenie aktywności bakteriobójczej granulocytów może być możliwe przy zastosowaniu liposomów zawierające glukozo-oksydazy. <p><i>Leczenie</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – Wczesne i agresywne leczenie infekcji przy pomocy ogólnoustrojowych antybiotyków i leków przeciwgrzybiczych o szerokim spektrum działania jest bardzo ważne. – W przypadkach występowania ropni konieczny może być drenaż chirurgiczny. – Antybiotyki muszą być podawane w wysokich dawkach, czasami dożylnie. – Konwencjonalne środki przeciwgrzybicze (amfoterycyna B, itraconazol), podawane doustnie lub dożylnie, nie zawsze są skuteczne w leczeniu rozprzestrzenionych infekcji grzybiczych i muszą być stosowane bardziej agresywne leki, jak worykonazol, kaspofungina lub kombinacja kaspofunginy i liposomalnej amfoterycyny B. W ostatnich latach w bardzo poważnych przypadkach używany był <u>pozakonazol</u>. <p><i>Terapia kortykosteroidowa</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – Kortykosteroidy jako środki immunosupresyjne są uważane jako przeciwwskazane w ostrej infekcji, ponieważ mogą maskować lub sprzyjać infekcjom grzybiczym. Ale w pojedynczych przypadkach u pacjentów z CGD, u których obserwuje się oporne na leczenie infekcje, kortykosteroidy mogą być z powodzeniem stosowane przy jednoczesnym podawaniu antybiotyków. <p><i>Przeszczep szpiku kostnego</i> – jest kontrowersyjny i rzadko wykonywany z powodu wysokiego ryzyka wystąpienia poważnych komplikacji, które mogą prowadzić do śmierci pacjenta.</p> <p><i>Terapia genowa</i> – konieczne jest dokładne określenie występującej u chorego mutacji genu. Technologia medyczna znajduje się w fazie badań.</p> <p><i>Opieka ogólna</i> – polega na: edukowaniu pacjentów w zakresie ich stanu zdrowia, higienie skóry i paznokci, opiece dentystycznej, unikaniu ekspozycji na pleśń oraz szczepionek zawierających żywe bakterie. Konieczne jest regularne przychodzenie pacjenta z CGD na konsultacje lekarskie.</p>

4.2. Rekomendacje refundacyjne

Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach agencji HTA oraz organizacji działających w ochronie zdrowia informacji dotyczących ewentualnych rekomendacji z zakresu finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych zawierających substancję czynną pozakonazol.

Sprawdzono m.in. strony internetowe:

- HAS – Haute Autorité de Santé;
- SMC – Scottish Medicines Consortium;
- Ontario – Ministry of Health and Long-Term Care;
- CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health;
- PTAC – Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee;
- PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee;
- NICE – National Institute for Health and Clinical Excellence.

Słowa kluczowe zastosowane podczas wyszukiwania: posaconazole.

Nie odnaleziono jakichkolwiek rekomendacji refundacyjnych dotyczących refundowania pozakonazolu w przedmiotowym wskazaniu.

Data ostatniego wyszukiwania: 17.09.2015

5. Analiza kliniczna

5.1. Metodologia analizy klinicznej

Analitycy AOTMiT przeprowadzili wyszukiwanie w bazach: PubMed, Embase (11.09.2015 r.) i Cochrane Library (14.09.2015 r.). Dodatkowo przeszukano strony instytucji publikujących wytyczne kliniczne. Wyszukiwanie ukierunkowano na identyfikację już istniejących niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych. Dodatkowo postanowiono włączyć badania pierwotne opublikowane po dacie wyszukiwania we włączonych przeglądach systematycznych. Założono, że jeśli w wyniku systematycznego wyszukiwania nie zostaną zidentyfikowane badania wtórne ani randomizowane badania pierwotne, do analizy włączone zostaną badania eksperymentalne jednoramienne, a w przypadku ich nieodnalezienia badania obserwacyjne i badania typu *case series* (niekomparatywne) oceniające analizowaną interwencję.

Sprawdzone zostały również publikacje ze źródeł takich jak: odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach dotyczących badań klinicznych; strony agencji HTA oraz innych organizacji publikujących informacje dotyczące rekomendacji finansowych dla technologii medycznych.

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych dobrano z zachowaniem możliwie najwyższej czułości. Zapis strategii podano w załączniku do niniejszego opracowania.

Pierwszy etap doboru badań – obejmował selekcję na podstawie abstraktów, drugi – na podstawie pełnych tekstów publikacji. Wybór badań przeprowadzony został w oparciu o szczegółowy protokół, określający kryteria włączenia i wyłączenia z analizy, opracowany przed przystąpieniem do zestawienia danych, przez dwóch niezależnych analityków, osiągnięto odsetek zgodności na poziomie 97%. W sytuacji spornej wybór rozstrzygany był na drodze konsensusu. W tabeli poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wyłączenia publikacji.

Tabela 5. Kryteria włączenia do przeglądu

Opis	Komentarz
<u>Populacja:</u> pacjenci z CGD	-
<u>Interwencja:</u> Noxafil (posaconazole)	-
<u>Komparator:</u> <ul style="list-style-type: none"> - dowolny refundowany w Polsce lek przeciwgrzybiczy w przedmiotowym wskazaniu, - profilaktyka przeciwdrobnoustrojowa dla każdego patogenu (antybiotyki i leki przeciwgrzybicze), na którego jest wrażliwy nosiciel i terapia profilaktyczna jest dostępna oraz szczepienia, jeśli odpowiednio, - interwencja chirurgiczna: w leczeniu ropni i zinfekowanych tkanek, - dożylna terapia substytucyjna immunoglobulinami, - podskórna terapia substytucyjna immunoglobulinami, - przeszczep szpiku kostnego lub terapia genowa. 	Gdyby w wyn ku wyszukiwania nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących oceniane interwencje z komparatorem, do analizy włączano by badania bez grupy kontrolnej.
<u>Rodzaj badania:</u> <ul style="list-style-type: none"> - opracowania wtórne (przeglądy systematyczne), 	Do przeglądu włączano dowody o najwyższym poziomie wiarygodności. Gdyby nie odnaleziono badań komparatywnych z wnioskowaniem

Opis	Komentarz
<ul style="list-style-type: none"> - badania pierwotne o najwyższym poziomie wiarygodności, jeśli nie odnaleziono wiarygodnych i aktualnych przeglądów systematycznych, oraz badania pierwotne niewłączone do odnalezionych przeglądów systematycznych, - serie przypadków, - opisy przypadków. Do analizy włączano wyłącznie publikacje pełnotekstowe.	o skuteczności i bezpieczeństwie, włączonoby prospektywne badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej (II fazy). Gdyby nie odnaleziono badań obserwacyjnych II fazy, włączonoby inne badania oraz opisy serii przypadków. Przynajmniej 50% populacji badanej stanowią pacjenci z przewlekłą chorobą ziarniniakową.
Punkty końcowe: Włączone zostaną badania, w których analizowane będą następujące istotne klinicznie punkty końcowe: przeżycie/śmiertelność; odpowiedź na leczenie, zdarzenia niepożądane.	-

5.2. Badania włączone do analizy

W ramach przeprowadzonej strategii wyszukiwania nie odnaleziono jakichkolwiek przeglądów systematycznych literatury oceniających skuteczność pozakonazolu w przedmiotowym wskazaniu, tj. u pacjentów z przewlekłą chorobą ziarniniakową charakteryzujących się wysoką częstością grzybiczych zakażeń narządowych, z populacji pediatrycznej i pacjentów dorosłych. Ponadto nie odnaleziono badań RCT.

Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa pozakonazolu w leczeniu pacjentów z CGD charakteryzujących się wysoką częstością zakażeń grzybiczych włączono 9 publikacji: 1 badanie otwarte II fazy (Welzen 2011), 1 raport z badania obserwacyjnego, prospektywnego (Segal 2005) oraz 7 opisów przypadków (De Ravin 2011, Kepenekli 2014, Machouart 2011, Henckaerts 2011, Wildenbeest 2010, Hodiamont 2009, Notheis 2006). Włączone do analizy publikacje dotyczące infekcji grzybiczych u chorych na CGD dotyczyły dzieci (n=4), dorosłych (n=4) oraz populacji mieszanej (n=1, pediatryczno-dorosłej).

5.3. Skuteczność (efektywność) kliniczna i bezpieczeństwo

Badanie otwarte, wielośrodkowe, nierandomizowane, II fazy

Welzen 2011

Badano, czy zaproponowany przez autorów schemat leczenia pozakonazolem jest bezpieczny i dobrze tolerowany oraz skuteczny u dzieci z przewlekłą chorobą ziarniniakową, u których stwierdzono zakażenia grzybicze. Do badania włączono 20 pacjentów z CGD, w wieku od 2 do 16 lat, przy czym w oszacowaniach uwzględniono 16 pacjentów. Jakakolwiek prowadzona u pacjentów profilaktyka itrakonazolem została zaprzestana po włączeniu ich do badania. Dawkę pozakonazolu ustalono w przeliczeniu na kg masy ciała.

Pacjenci przez 30 dni otrzymywali doustnie 40 mg/ml roztworu pozakonazolu w następujących dawkach: 10–14 kg: 120 mg, 15–19 kg: 160 mg, 20–24 kg: 200 mg, 25–9 kg: 220 mg, 30–34 kg: 260 mg, 35–39 kg: 280 mg, >40 kg: 300 mg. Wszystkie dawki były podawane dwa razy dziennie podczas posiłku, z zachowaniem dwunastogodzinnego odstępu. Pacjent i rodzice lub opiekun prawny otrzymali dzienniki, aby odnotowywać pobieranie pozakonazolu.

Próbki krwi pobierano rano, po 10, 20 i 30 dniach i określano stężenie pozakonazolu w osoczu krwi. Jeżeli stężenie pozakonazolu w osoczu wynosiło (C_{trough}) 0,5 mg/l, wówczas realizowano założony plan profilaktyki. Jeśli stężenie pozakonazolu C_{trough} wynosiło <0,5 mg/l, wówczas dawka pozakonazolu była podwajana i powtarzano zalecenia dietetyczne. Dawka pozakonazolu była obniżana o 50%, jeśli C_{trough} wynosiła >3,0 mg/l. Najbardziej odpowiednie stężenie pozakonazolu w osoczu w profilaktyce i leczeniu infekcji grzybiczych pozostaje dyskusyjne. Stężenie pozakonazolu w osoczu określono metodą wysokosprawnej chromatografii cieczowej (HPLC) z detekcją fluorescencyjną w laboratorium Wydziału Farmacji Klinicznej, Uniwersytet Radboud w Nijmegen, Medical Center w Holandii. Pacjenci mogli kontynuować leczenie pozakonazolem po zakończeniu badania.

Bezpieczeństwo klinicznie oceniano za pomocą systemu punktacji Clinical Toxicity Grades (ACTG). Pacjenci byli zobowiązani zgłosić lekarzowi zdarzenia niepożądane występujące w okresie leczenia.

Wyniki: Ostatecznie 12 pacjentów, w tym 9 chłopców, zostało włączonych i uczestniczyło do końca trwania badania. Mediana dla wieku wynosiła 10,6 roku (zakres: 3,5–15,4 lat), natomiast mediana dla masy ciała wynosiła 32 kg (zakres: 15–72 kg). Czterech pacjentów zgłosiło zdarzenia niepożądane oceniane jako możliwe lub prawdopodobnie związane z podawaniem pozakonazolu: wysypka skórna (n=2), ból żołądka (n=2), ból głowy (n=1), nudności (n=1) i wymioty (n=1). Oba przypadki wysypki miały miejsce w trakcie leczenia pozakonazolem i obydwaj pacjenci nie mieli wcześniej podawanych leków azolowych. Jeden

przypadek wysypki, jeden przypadek bólu głowy i jeden bólów brzucha były zaklasyfikowane do klasy 2, wszystkie inne występujące zdarzenia niepożądanych były w klasie 1. U jednego pacjenta, u którego wystąpiła wysypka, ustąpiła w trakcie leczenia. U wszystkich pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane nie doprowadziło to do przerwania leczenia.

Nie zgłaszano występowania poważnych zdarzeń niepożądanych. Podczas badania nie obserwowano nowych zakażeń grzybiczych.

Wyniki pokazują, że podejście allometryczne do projektowania algorytmu profilaktyki podawania pozakonazolu u dzieci z CGD jest odpowiednie, niezależnie od ich wieku. Pozakonazol był bezpieczny i dobrze tolerowany.

Należy udowodnić, czy opracowany algorytm postępowania może być stosowany w innych populacjach pacjentów pediatrycznych. Nawet u pacjentów, którzy przyjmują niskie dawki pozakonazolu ze względu na takie aspekty, jak zapalenie błony śluzowej, słabe pobieranie drogą doustną, itd., ten algorytm dawkowania pozakonazolu może być stosowany jako początkowy i dalej prowadzony przy jednoczesnym monitorowaniu stężenia terapeutycznego, w celu osiągnięcia odpowiedniej ekspozycji pacjenta na działanie leku.

Chociaż w trakcie trwania badania nie zaobserwowano inwazyjnych infekcji grzybiczych, założenia metodyczne planu badania nie pozwalają na wyciągnięcie jakiegokolwiek wniosków dotyczących przewagi podawawnia pozakonazolu względem itrakonazolu, ze względu na krótki okres trwania badania i ograniczoną liczbę pacjentów.

Raport z badania obserwacyjnego, prospektywnego

Segal 2005

Ośmioro pacjentów (6 mężczyzn i 2 kobiety) ze zdiagnozowaną przewlekłą chorobą ziarniniakową (CGD), u których w obrębie płuc stwierdzono zakażenie grzybicze: *Aspergillus fumigatus* (n=2), *Phaeoacremonium parasiticum* (n=2), *Paecilomyces variotti* (n=1), *Scedosporium apiospermum* (n=1), nieokreślone (n=2). Sponsorem badania był producent leku: Schering-Plough.

Średni wiek pacjentów wynosił 17 lat (zakres: 9–36 lat). Zastosowano terapię pozakonazolem po niepowodzeniu lub nietolerancji terapii z zastosowaniem standardowych leków przeciwgrzybiczych (worykonazol, kaspofungin, kompleks lipidowy amfoterycyny B, liposomalna amfoterycyna B). Wszyscy pacjenci byli pierwotnie profilaktycznie leczeni itrakonazolem, a u sześciu obserwowano zakażenie grzybicze odporne na leczenie worykonazolem.

Roztwór pozakonazolu podawano doustnie, 2 razy dziennie, w stężeniu 400 mg/dawkę (n=7) lub 2 razy dziennie w stężeniu 200 mg/dawka (n=1). Dawka dla dzieci była zmniejszona i dostosowana do indywidualnej masy ciała każdego dziecka. Pozakonazol podawano średnio przez 10 miesięcy (zakres: 4–19 miesięcy).

Trzech pacjentów (nr 1, 2 i 5) zostało poddanych operacji chirurgicznej po zakwalifikowaniu do badania. Jednego pacjenta (nr 1) poddano resekcji klinowej płuc, która wykazała zakażenie *Nocardia*, bez objawów pozostałości grzybiczego zapalenia płuc. U kolejnego pacjenta (nr 2) wykonano resekcję klinową nowego uszkodzenia płuc i na podstawie pobranej próbki stwierdzono infekcję *P. variotti*; pacjent został sklasyfikowany jako doświadczający niepowodzenia terapeutycznego. U trzeciego pacjenta (nr 5) z naciekiem płuc i inwazyjnym zakażeniem grzybiczym z szyjnych węzłów chłonnych zastosowano limfadenektomię po leczeniu pozakonazolem przez 1 miesiąc. Badanie histologiczne pobranych tkanek wykazało inwazyjne strzępki, ale wyhodowane kultury okazały się sterylne. Następnie zarówno naciek, jak i adenopatia odpowiedziały na leczenie pozakonazolem.

Wyniki: u 7 pacjentów uzyskano kompletną odpowiedź na leczenie pozakonazolem; u jednego pacjenta nie uzyskano efektu leczniczego z powodu przewlekłego zapalenia płuc (*P. varotti*). U jednego pacjenta (nr 3) z zapaleniem płuc wywołanym *S. apiospermum* stwierdzono kompletną odpowiedź na leczenie, ale po 11 miesiącach terapii pozakonazolem rozwinęło się zapalenie płuc wywołane *A. fumigatus*.

Leczenie pozakonazolem było dobrze tolerowane przez pacjentów. Do najczęściej zgłaszanych zdarzeń niepożądanych należały: nudności i objawy żołądkowo-jelitowe. Z badania nie wykluczono żadnego pacjenta z powodu nietolerancji leków lub wystąpienia zdarzeń niepożądanych. U trzech pacjentów obserwowano poważne infekcje bakteryjne wymagające hospitalizacji, które rozwinęły się podczas stosowania terapii pozakonazolem. Ponieważ współistniejące infekcje są powszechne u ludzi z CGD, nie były one rozważane jako związane z podawaniem pozakonazolu.

Opisy przypadków

De Ravin 2011

Opis serii przypadków pacjentów chorych na CGD (n=7), u których stwierdzono zakażenie *G. argillacea*. Czworo pacjentów wykazujących zmiany w obrębie płuc i klatki piersiowej oraz mózgu, w wieku 18. (n=2) i 25. lat (n=2), otrzymywało pozakonazol w terapii przeciwgrzybiczej.

Wyniki: Dwóch pacjentów przeżyło, a dwóch zmarło.

Kepenekli 2014

Opis przypadku chorego na CGD 30-miesięcznego chłopca, u którego stwierdzono rozprzestrzeniającą się aspergilozę płucną wrażliwą na skojarzone leczenie worykonazolem i liposomalną amfoterycyną B. Początkowa terapia polegała na podaniu worykonazolu w monoterapii, a następnie dołączono liposomalną amfoterycynę B ze względu na zwiększenie występowania zmian płucnych w obrazie tomograficznym. Terapia przeciwgrzybicza worykonazolem i liposomalną amfoterycyną B była stosowana przez 6 miesięcy, ale zmiany w obrębie płuc nie zmniejszały się i powodowały destrukcję kości żebrowych. Chłopiec przeszedł operację w obrębie klatki piersiowej i usunięto zniszczony górny prawy płat płucny, górne segmenty płata dolnego, dwie martwicze kości żebrowe i przewód przetoki. W badaniu histopatologicznym stwierdzono pionowe strzępki grzybni, ropne zapalenie ziarniniakowe, zwłóknienie, zniszczenia beleczek kości oraz srebrne zabarwienie preparatów uzyskanych z resekcji chirurgicznej. Dalsze leczenie przeciwgrzybicze wkrótce po zabiegu chirurgicznym prowadzono w monoterapii pozakonazolem. Co sześć miesięcy wykonywano tomografię komputerową.

Wyniki: Ponieważ w ciągu 36 miesięcy obserwacji pacjenta po operacji i wciąż trwającej terapii pozakonazolem nie zgłoszono żadnych zdarzeń niepożądanych, ani nie obserwowano grzybiczych uszkodzeń płuc lub kości, utrzymano dalszą terapię pozakonazolem. Stwierdzono, że resekcja niefunkcjonalnego mięszu płucnego oraz martwiczych kości i chrząstek zadecydowała o sukcesie podtrzymującej terapii pozakonazolem.

Machouart 2011

Dwa opisy przypadków pacjentów chorych na CGD otrzymujących długotrwałe leczenie lekami przeciwgrzybiczymi z grupy azoli.

Wyniki: Jeden pacjent (14 lat) zmarł mimo podawania kombinacji czterech leków przeciwgrzybiczych. U drugiego pacjenta (30 lat) obserwowano zmiany w mózgu i rdzeniu po leczeniu skojarzonym kaspofunginy, pozakonazolu, terbinafiny i interferonu gamma. Podsumowując, u pacjentów chorych na CGD oraz przyjmujących długotrwałą terapię lekami azolowymi mogą się pojawić rozpowszechnione zakażenia wewnątrz opornymi szczepami *G. argillacea*.

Henckaerts 2011

Pacjent chory na CGD (30 lat), z podejrzeniem inwazyjnej aspergilozy płuc w wieku 24 lat. Po zabiegu operacyjnym (resekcja zakażonej tkanki) i potwierdzeniu zakażenia *Aspergillus fumigatus* otrzymał leczenie pozakonazolem (400 mg, dwa razy dziennie, z posiłkiem). Pacjent dobrze tolerował lek. Uzyskano całkowite usunięcie wszystkich objawów oraz znaczący spadek nieprawidłowości w obrazie radiograficznym w okresie krótszym niż 2 miesiące. Po pięciu miesiącach nastąpił nawrót zakażenia i podano dożylnie liposomalną amfoterycynę B. Ze względu na preferencję pacjenta do przyjmowania produktu w postaci doustnej, powrócono do leczenia pozakonazolem wg ww. procedury. Dodatkowo rozpoczęto podawanie interferonu gamma.

Wyniki: Pacjent był leczony bez nawrotów i znaczących działań niepożądanych przez 36 miesięcy. Podsumowując, w tym przypadku terapia pozakonazolem była dobrze tolerowana i bezpiecznie stosowana przez długi okres czasu w leczeniu opornych infekcji *Aspergillus*. Wskazane jest monitorowanie poziomu pozakonazolu w surowicy u pacjentów narażonych na infekcje grzybicze.

Wildenbeest 2010

Pacjent w wieku 2 lat, u którego stwierdzono CGD oraz grzybicze zakażenie *Rhizopus oryzae* w obrębie skóry, zlokalizowane przy prawym sutku. W pierwszej linii leczenia zastosowano kompleks lipidowy amfoterycyny B (ABLC). Po niepowodzeniu pierwszej linii leczenia przy jednoczesnym podawaniu ABLC wprowadzono monoterapię pozakonazolem i zaprzestano podawania ABLC w momencie uzyskania koncentracji pozakonazolu w osoczu na poziomie powyżej 0,7 mg/l. Pozakonazol podawano przez 6 miesięcy w łącznej dawce dobowej 840 mg (60 mg/kg/dzień).

Wyniki: Nie zgłaszano żadnych zdarzeń niepożądanych oraz uzyskano całkowite wyzdrowienie chłopca.

Hodiamont 2009

Pacjent w wieku 18 lat chory na przewlekłą chorobę ziarniniakową i potwierdzone zakażenie *Aspergillus fumigatus* zlokalizowane w prawym śródstopiu, początkowo leczone worykonazolem. Po niepowodzeniu

leczenia worikonazolem w drugiej linii leczenia zastosowano kaspofungin przez dwa tygodnie, a następnie – pozakonazol (400 mg, 2 razy dziennie, doustnie).

Wyniki: Pacjent nie zgłaszał bólu ani gorączki po zastosowanym leczeniu, powrócił do uprawiania sportu. Nie zgłosił występowania zdarzeń niepożądanych. Po czterech miesiącach terapii pozakonazolem poziom kreatyniny wolno wzrósł z 80 do 111 mol/l, który następnie ustabilizowano farmakologicznie na poziomie 90 mol/l. Po roku leczenia pozakonazolem nie zaobserwowano oznak aktywnego zakażenia grzybiczego i uznano pacjenta za wyleczonego. Terapia pozakonazolem została przerwana i wznowiono profilaktyczne podawanie itraconazolu (ITC).

Notheis 2006

Pacjent w wieku 2 lat ze zdiagnozowaną przewlekłą chorobą ziarniniakową, otrzymujący profilaktykę przeciwgrzybiczą (trimetoprim/sulfametoksazol i itraconazol). Po dwóch latach stwierdzono nacieki płucny i rozpoczęto podawanie amfoterycyny B. Ostatecznie zdiagnozowano zakażenie grzybami *Aspergillus nidulans* i utrzymano dotychczasową terapię przeciwgrzybiczą. Następnie zastosowano worikonazol i kaspofunginę uzyskując pogorszenie stanu pacjenta, w związku z czym zmieniono worikonazol na pozakonazol. Posakonazol stosowano doustnie w postaci roztworu w dawce 50 mg cztery razy dziennie (ok. 10 mg na kg m.c.). Następnie dawkę podniesiono do 100 mg cztery razy dziennie, a po dwóch tygodniach, w wyniku pogorszenia stanu – do standardowej dawki dla dorosłych, tj. 200 mg cztery razy na dobę (40 mg/kg/dzień), kontynuując podawanie kaspofunginy i dołączając do terapii liposomalną amfoterycynę B. Ostatecznie utrzymano terapię pozakonazolem i liposomalną amfoterycyną B.

Wyniki: Po zakończeniu ostatniego leczenia nie notowano ognisk zapalnych w obrazie tomograficznym, jak również przeciwciał *Aspergillus*, ani obecności *Aspergillus* w płynie mózgowo-rdzeniowym.

5.4. Bezpieczeństwo

Wykonano przeszukiwanie dotyczące bezpieczeństwa stosowania leku Noxafil (posaconazolum) w bazach URPL, EMA i FDA, w wyniku którego nie odnaleziono żadnych komunikatów bezpieczeństwa.

Na podstawie odnalezionych artykułów przeglądowych podbudowanych danymi z badań do zdarzeń niepożądanych wśród pacjentów otrzymujących pozakonazol przez sześć miesięcy lub więcej należą: lekki brak łaknienia, wzrost poziomu aminotransferaz glutaminowo-pirogronowy w surowicy krwi, zwiększenie częstości występowania bólów głowy i zaburzenia miesiączkowania (Zoller 2010).

ChPL Noxafil

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa na podstawie charakterystyki produktu leczniczego Noxafil

Bezpieczeństwo stosowania pozakonazolu w zawieszynie doustnej oceniono u >2400 chorych i zdrowych ochotników włączonych do badań klinicznych, oraz na podstawie obserwacji po wprowadzeniu leku do obrotu. Do najczęściej zgłaszanych ciężkich działań niepożądanych, związanych z leczeniem należały: nudności, wymioty, biegunka, gorączka i wzrost stężenia bilirubiny.

Bezpieczeństwo stosowania pozakonazolu w postaci tabletek oceniano u 336 chorych i zdrowych ochotników włączonych do badań klinicznych. Profil bezpieczeństwa tabletek był zbliżony do profilu zawiesziny doustnej. W poniższej tabeli zestawiono działania niepożądane dla preparatu Noxafil (posaconazolum).

Tabela 6 Działania niepożądane leku Noxafil, 40 mg/ml, zawieszyna doustna (ChPL Noxafil)

Częstość występowania	Działania niepożądane
-----------------------	-----------------------

<p>Częste (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 osób)</p>	<ul style="list-style-type: none">• zmiana poziomu soli we krwi wykazana w badaniach krwi - do jej objawów zalicza się uczucie dezorientacji lub osłabienie;• nieprawidłowe czucie skórne, w tym uczucie drętwienia, mrowienia, świądu, gęsiej skórki, kłucia lub pieczenia;• ból głowy;• niski poziom potasu wykazany w badaniach krwi;• niski poziom magnezu wykazany w badaniach krwi;• wysokie ciśnienie tętnicze;• utrata apetytu, ból żołądka lub rozstrój żołądka, gazy, suchość w jamie ustnej, zaburzenia odczuwania smaku;• zgaga (uczucie pieczenia w klatce piersiowej i gardle);• wykazane w badaniach krwi zmniejszenie liczby neutrofilów, czyli białych krwinek (neutropenia), które może zwiększyć podatność na zakażenia;• gorączka;• uczucie osłabienia, zawroty głowy, zmęczenie lub senność;• wysypka;• świąd;• zaparcie;• dyskomfort w odbytnicy.
---	---

Niezbýt częste (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 osób)	<ul style="list-style-type: none">• niedokrwistość - do jej objawów zalicza się bóle głowy, uczucie zmęczenia lub zawroty głowy, duszność lub zblednięcie skóry oraz niski poziom hemoglobiny wykazany w badaniach krwi;• wykazane w badaniach krwi zmniejszenie liczby płytek krwi (trombocytopenia), które może prowadzić do występowania krwawień;• wykazane w badaniach krwi zmniejszenie liczby leukocytów, czyli rodzaju białych krwinek (leukopenia), które może zwiększyć podatność na zakażenia;• zwiększenie liczby granulocytów kwasochłonnych, czyli rodzaju białych krwinek (eozynofilia), które może mieć związek ze stanem zapalnym;• zapalenie naczyń krwionośnych;• zaburzenia rytmu serca;• drgawki;• uszkodzenie nerwów (neuropatia);• nieprawidłowy rytm serca wykazany w zapisie EKG, kołatanie serca, spowolnione lub przyspieszone bicie serca, podwyższone lub obniżone ciśnienie krwi;• obniżone ciśnienie krwi;• zapalenie trzustki, które może powodować silny ból brzucha;• niedotlenienie śledziony (zawał śledziony) - może to powodować silny ból brzucha;• poważne zaburzenia czynności nerek - do ich objawów zalicza się zmniejszenie lub zwiększenie ilości moczu, albo zmianę barwy moczu;• wysoki poziom kreatyniny w moczu wykazany w badaniach krwi;• kaszel, czkawka;• krwawienia z nosa;• silny i ostry ból w klatce piersiowej pojawiający się podczas wdychu (ból opłucnowy);• powiększenie węzłów chłonnych (limfadenopatia);• osłabienie czucia, zwłaszcza skórne;• drżenie;• podwyższenie lub obniżenie poziomu cukru we krwi;• niewyraźne widzenie, nadwrażliwość na światło;• wypadanie włosów (łysienie);• owrzodzenie jamy ustnej;• dreszcze, ogólne złe samopoczucie;• dolegliwości bólowe, ból pleców lub szyi, ból ramion i nóg;• zatrzymanie wody w organizmie (obrzęki);• zaburzenia miesiączkowania (nieprawidłowe krwawienia z pochwy);• trudność w zasypianiu (bezsenność);• częściowa lub całkowita utrata zdolności mówienia;• obrzęk jamy ustnej;• dziwaczne sny lub problemy ze snem;• zaburzenia koordynacji lub równowagi;• zapalenie błon śluzowych;• zatłokany nos;• trudności z oddychaniem;• dyskomfort w klatce piersiowej;• wzdęcia;• łagodne do nasilonych nudności, wymioty, kurcze brzucha i biegunka, zwykle spowodowane wirusem, ból brzucha;• odbijanie się;• uczucie niepokoju ruchowego.
---	--

Rzadkie (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 1000 osób)	<ul style="list-style-type: none"> • zapalenie płuc - do jego objawów można zaliczyć duszność i odpluwanie wydzieliny o zmienionej barwie; • wysokie ciśnienie krwi w naczyniach krwionośnych płuc (nadciśnienie płucne), które może prowadzić do ciężkiego uszkodzenia płuc i serca; • zaburzenia krwi, takie jak nietypowe krzepnięcie krwi lub wydłużenie czasu krwawienia; • ciężkie reakcje alergiczne, w tym rozległa wysypka pęcherzowa i złuszczenie się skóry; • zaburzenia psychiczne, takie jak słyszenie głosów i widzenie nieistniejących rzeczy; • omdlenia; • problemy z myśleniem lub mówieniem, gwałtowne, niekontrolowane ruchy kończyn, zwłaszcza rąk; • udar mózgu - do jego objawów można zaliczyć ból, osłabienie, drętwienie lub mrowienie kończyn; • pojawienie się ubytku lub mroczka (ciemnej plamy) w polu widzenia; • niewydolność serca lub zawał serca, który może prowadzić do zatrzymania akcji serca i śmierci, zaburzenia rytmu serca powodujące nagły zgon; • obecność skrzepelin krwi w naczyniach kończyn dolnych (zakrzepica żył głębokich) - do jej objawów można zaliczyć silny ból lub obrzęki nóg; • obecność skrzepelin krwi w naczyniach płuc (zatorowość płucna) - do jej objawów można zaliczyć duszność lub ból w czasie oddychania; • krwawienie z żołądka lub jelit - do jego objawów można zaliczyć krwawe wymioty lub obecność krwi w stolcu; • niedrożność jelit, a zwłaszcza jelita krętego. Niedrożność uniemożliwia przesuwanie się zawartości jelit do dolnego odcinka przewodu pokarmowego (jelita grubego). Do jej objawów można zaliczyć uczucie wzdęcia, wymioty, ciężkie zaparcie, utratę apetytu i skurcze jelit; • zespół hemolityczno-mocznicowy, w którym dochodzi do rozpadu czerwonych krwinek (hemolizy). Może mu towarzyszyć niewydolność nerek; • pancytopenia, czyli zmniejszenie liczby wszystkich krwinek (krwinek białych, czerwonych i płytek krwi) wykazane w badaniach krwi; • duże fioletowe wylewy pod skórą (zakrzepowa plamica małopłytkowa); • obrzęk twarzy lub języka; • depresja; • podwójne widzenie; • ból piersi; • zaburzenia czynności nadnerczy, które mogą powodować osłabienie, zmęczenie, utratę apetytu, zmiany zabarwienia skóry; • zaburzenia czynności przysadki, które mogą powodować obniżenie poziomu niektórych hormonów we krwi wpływających na czynność męskich lub żeńskich narządów płciowych; • problemy ze słuchem.
Niektórzy pacjenci zgłaszali również uczucie dezorientacji po przyjęciu leku Noxafil. Częstość występowania tego objawu nie jest znana.	

6. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

W poniższej tabeli przedstawiono aktualny stan finansowania preparatu pozakonazolu ze środków publicznych zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 sierpnia 2015 r.

Tabela 7. Wyciąg z wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 26 sierpnia 2015 r.

Substancja czynna	pozakonazol
Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania, Kod EAN	Noxafil, zawiesina doustna, 40 mg/ml, 105 ml, kod EAN: 5909990335244
Grupa limitowa	112.0 Leki przeciwgrzybicze do stosowania ogólnego – pochodne triazolu – posaconazol
Urzędowa cena zbytu	2 539,47
Cena hurtowa brutto	2 728,27
Limit finansowania	2 728,27
Zakres wskazań objętych refundacją	Zapobieganie inwazyjnym zakażeniom grzybiczym u pacjentów po przeszczepieniu szp ku (HSCT), którzy otrzymują duże dawki leków immunosupresyjnych z powodu choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi i u których jest duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych
Zakres wskazań <u>pozarejestacyjnych</u> objętych refundacją	<ul style="list-style-type: none"> - Zespół mielodysplastyczny (MDS) u dzieci poniżej 18 roku życia przygotowywanych do przeszczepienia komórek krwiotwórczych; - Przewlekła choroba ziarniniakowa charakteryzująca się wysoką częstością grzybiczych zakażeń narządowych u dzieci poniżej 18 roku życia; - Stan po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych u dzieci poniżej 18 roku życia - wtórna profilaktyka przeciwgrzybicza, ukierunkowana na wcześniej występujące zakażenia grzybicze, do czasu stabilnego wszczepienia i zakończenia leczenia immunosupresyjnego.

Poziom odpłatności	ryczałt
--------------------	---------

Zestawienie danych dotyczących dotychczasowych kosztów refundacji za okres I-V.2015 r. zamieszczonych w komunikacie NFZ przedstawia poniższa tabela.

Tabela 8. Zestawienie danych dotyczących dotychczasowej refundacji pozakonazolu (NFZ 2015) we wszystkich refundowanych wskazaniach

Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania, Kod EAN	Rok	Ilość wydanego produktu (op.)	Łączna kwota refundacji (PLN)
Noxafil, zawiesina doustna, 40 mg/ml, 105 ml, kod EAN: 5909990335244	Styczeń–maj 2015	1478	4 027 653,46

7. Podsumowanie – kluczowe informacje i wnioski z raportu

Przedmiot wniosku

W dniu 11.09.2015 r., pismem z dnia 08.09.2015 r., znak PLA.4600.334.2015.DJ wpłynęło do Agencji zlecenie Ministra Zdrowia dotyczące przygotowania opinii Rady Przejrzystości w sprawie wydania z urzędu decyzji o objęciu refundacją leku przy danych klinicznych w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345) w związku z art. 31 n pkt 5 oraz 31s ust. 6 pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581, z późn. zm.)

Niniejsze opracowanie dotyczy zasadności objęcia refundacją leku Noxafil (zawiesina doustna) u chorych na przewlekłą chorobę ziarniniakową charakteryzującą się wysoką częstością grzybiczych zakażeń narządowych w populacji pediatrycznej i pacjentów dorosłych.

Problem zdrowotny

Przewlekła choroba ziarniniakowa (CGD) należy do pierwotnych niedoborów odporności. Przyczyną choroby jest mutacja jednego z genów kodujących podjednostki kompleksu oksydazy NADPH, którego prawidłowa funkcja jest niezbędna w procesie wewnątrzkomórkowego zabijania drobnoustrojów. CGD charakteryzuje się występowaniem nawracających zakażeń dotyczących płuc, skóry, węzłów chłonnych, przewodu pokarmowego, wywołanych przez bakterie katalazo-dodatnie i grzyby. Przewlekłą chorobę ziarniniakową klasyfikuje się do pierwotnych (wrodzonych) niedoborów odporności związanych z defektami komórek fagocytujących.

Przewlekła choroba ziarniniakowa występuje stosunkowo rzadko, częstość występowania choroby, w zależności od kraju/kontynentu, wynosi od 1:160 000 żywych urodzeń w Danii do 1:1 300 000 w Japonii, w Europie około 1:250 000. W rejestrze europejskim do 2001 roku wpisano 350 dzieci, w Polsce opisano tę chorobę u 30 dzieci (do 2002 roku).

Rokowanie w przewlekłej chorobie ziarniniakowej nie jest dobre: większość chorych umiera w drugiej lub trzeciej dekadzie życia. Przyczyną około 35% zgonów w tej grupie pacjentów jest inwazyjne zakażenie *Aspergillus* spp.).

Choroba dziedziczy się jako cecha sprzężona z chromosomem X lub autosomalnie recesywnie.

Klasyczna postać CGD jest dziedziczona recesywnie w sprzężeniu z chromosomem X, typowo ujawnia się u chłopców w ciągu dwóch miesięcy od urodzenia, chociaż rozpoznanie może nie być ustalone aż do okresu dojrzałości. Głównymi problemami zdrowotnymi pacjentów z przewlekłą chorobą ziarniniakową (CGD) są: nawracające, ciężkie zakażenia; tworzenie ziarniniaków i rozwój procesów autoimmunizacyjnych. Zakażenia wywołane są głównie przez bakterie katalazo-dodatnie (np. *Staphylococcus aureus*, jelitowe pałeczki G – ujemne, *Serratia marcescens* oraz *Pseudomonas cepacia*) oraz grzyby (*Aspergillus* sp., *C. albicans*). Charakterystycznym objawem przewlekłej choroby ziarniniakowej są także ziarniniaki naciekające różne narządy, co prowadzi często do ich dysfunkcji.

Najprostszym testem diagnostycznym na CGD jest test z błękitem nitrotetrazolowym, który zależy od zdolności generowania przez granulocyty wielojądrowe rodników nadtlenkowych w trakcie fagocytozy.

W leczeniu stosuje się chemoprofilaktykę: ko-trymoksazol i leki przeciwgrzybicze. Leczenie profilaktyczne jest prowadzone przez całe życie, co przedłuża czas życia pacjentów. Profilaktyka interferonem gamma zapobiega ciężkim zakażeniom bakteryjnym i skraca czas ich leczenia, nie zapobiega jednak zakażeniom grzybiczym. Interferon γ częściej stosowany jest obecnie jako wspomagające leczenie ciężkich zakażeń bakteryjnych, niż jako lek profilaktyczny. Stosowanie leczenia profilaktycznego interferonem gamma uzasadnione jest w postaciach przewlekłej choroby ziarniniakowej o ciężkim przebiegu. Podejmowane są pojedyncze próby przeszczepiania szpiku u chorych z postacią choroby sprzężonej z chromosomem X.

Alternatywne technologie medyczne

Według odnalezionych wytycznych klinicznych (Bonilla 2005) u chorych na pierwotne niedobory odporności, w tym na CGD, można zastosować następujące typy terapii:

- profilaktykę przeciwdrobnoustrojową dla każdego patogenu (antybiotyki i leki przeciwgrzybicze), na który jest wrażliwy patogen i terapię profilaktyczną, jeśli jest dostępna, oraz szczepienia, jeśli są pasujące do sytuacji chorego;
- interwencję chirurgiczną w leczeniu opornych na leki ropni i zainfekowanych tkanek;
- dożylną terapię substytucyjną immunoglobulinami;
- podskórną terapię substytucyjną immunoglobulinami;
- przeszczep szpiku kostnego lub terapia genowa.

Skuteczność kliniczna

W ramach przeprowadzonej strategii wyszukiwania nie odnaleziono jakichkolwiek przeglądów systematycznych literatury oceniających skuteczność pozakonazolu w przedmiotowym wskazaniu, tj. u pacjentów z przewlekłą chorobą ziarniniakową charakteryzujących się wysoką częstością grzybiczych zakażeń narządowych, z populacji pediatrycznej i pacjentów dorosłych. Ponadto nie odnaleziono badań RCT.

Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa pozakonazolu w leczeniu pacjentów z CGD charakteryzujących się wysoką częstością zakażeń grzybiczych włączono 9 publikacji: 1 badanie otwarte II fazy (Welzen 2011), 1 raport z badania obserwacyjnego, prospektywnego (Segal 2005) oraz 7 opisów przypadków (De Ravin 2011, Kepenekli 2014, Machouart 2011, Henckaerts 2011, Wildenbeest 2010, Hodiamont 2009, Notheis 2006). Włączone do analizy publikacje dotyczące infekcji grzybiczych u chorych na CGD dotyczyły dzieci (n=4), dorosłych (n=4) oraz populacji mieszanej (n=1, pediatryczno-dorosłej).

Podsumowując, pozakonazol stosowany jest u pacjentów z CGD, w kolejnych liniach leczenia inwazyjnych zakażeń grzybiczych lub u których stwierdzono oporność na dotychczasowe leczenie oraz w leczeniu ratunkowym po usunięciu chirurgicznym zainfekowanych tkanek.

Finansowanie ze środków publicznych

Lek Noxafil, zawiesina doustna, 40 mg/ml, 105 ml, kod EAN: 5909990335244, jest finansowany ze środków publicznych w następujących wskazaniach:

1. 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

2. Pozarejestacyjnych:

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

Rekomendacje kliniczne

Odnaleziono jedną rekomendację kliniczną dotyczącą postępowania terapeutycznego we wrodzonych niedoborach odporności, w tym w przewlekłej chorobie ziarniniakowej. W przypadku CGD zalecana jest profilaktyka antybakteryjna i przeciwgrzybicza oraz stosowanie cytokin (interferon gamma), a także przeszczep szpiku kostnego. Zalecono również unikanie szczepionek zawierających żywe bakterie.

Odnalezione w wyniku przeglądu systematycznego artykuły przeglądowe przedstawiające opinie eksperckie podbudowane danymi z badań, dotyczące zasad postępowania terapeutycznego u chorych na CGD, ze szczególnym uwzględnieniem zakażeń grzybiczych wskazują na zastosowanie pozakonazolu w leczeniu ratunkowym przeciwko szerokiemu spektrum inwazyjnych infekcji grzybiczych.

Uwagi dodatkowe

Brak uwag.

Piśmiennictwo

- Bonilla 2005** Bonilla F.A., et al. (2005) Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology* 94:S1-S63
- ChPL Noxafil** ChPL Noxafi, pozakonazol, 40 mg/ml, zawiesina doustna
- De Ravin 2011** De Ravin S.S. i wsp. (2011) Geosmithia argillacea: An Emerging Cause of Invasive Mycosis in Human Chronic Granulomatous Disease. *Clinical Infectious Diseases* 2011;52(6):e136–e143
- Falcone 2012** Falcone E.L. i wsp. (2012) Invasive fungal infection in chronic granulomatous disease: insight into pathogenesis and management. *Curr Opin Infect Dis*, 25:658-669
- FDA 2015** <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Overview&DrugName=NOXAFIL> (data dostępu 17.09.2015 r.)
- Henckaerts 2011** Henckaerts L. i wsp. (2011) Long-term treatment of refractory invasive fungal infection with posaconazole: additive value of therapeutic drug monitoring. *Acta Clinica Belgica*, 2011; 66-3
- Kepekli 2014** Kepekli E. (2014) Refractory invasive aspergillosis controlled with posaconazole and pulmonary surgery in a patient with chronic granulomatous disease: case report. *Italian Journal of Pediatrics* 2014, 40:2 doi:10.1186/1824-7288-40-2
- Kubicka 2008** Kubicka K., Kawalec W. (red.) *Pediatrics. Podręcznik dla studentów*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2008, Wydanie III
- Machouart 2011** Machouart M i wsp. (2011) Emergence of Disseminated Infections Due to Geosmithia argillacea in Patients with Chronic Granulomatous Disease Receiving Long-Term Azole Antifungal Prophylaxis. *JOURNAL OF CLINICAL MICROBIOLOGY*, Apr. 2011, p. 1681–1683
- Notheis 2006** Notheis G. (2006) Posaconazole for treatment of refractory invasive fungal disease. *Mycoses*, 49 (Suppl. 1), 37–41
- Olczak-Kowalczyk 2006** Olczak-Kowalczyk D. i wsp. (2006) Przewlekła choroba ziarniniakowa – problem również stomatologiczny – na podstawie piśmiennictwa i doświadczeń własnych. *Czas. Stomatol.*, LIX, 9, 633-639
- Polańska 2009** Polańska B. (2009) Chronic granulomatous disease – primary phagocytic immunodeficiency. *Centr Eur J Immunol*; 34 (3): 182-191
- Segal 2005** Segal B.H. (2005) Posaconazole as Salvage Therapy in Patients with Chronic Granulomatous Disease and Invasive Filamentous Fungal Infection. *Clinical Infectious Diseases* 2005; 40:1684–8
- Seger 2008** Seger R.A. (2008) Moder management of chronic granulomatous disease. *British Journal of Haematology*, 140, 255–266
- Seger 2010** Seger R.A. (2010) Chronic granulomatous disease: recent advances In pathophysiology and treatment. *The Netherlands Journal of Medicine*, November, vol. 68, No 11, 334-340
- Senatorski 2009** Senatorski G. (red.) *Immunologia kliniczna*. Wydawnictwo Czelej, Lublin 2009, wydanie V
- Szałowska 2012** Szałowska D. (2012) Przewlekła choroba ziarniniakowa. *Klinika Pediatryczna* 20(1):26-30
- Welzen 2011** Welzen il wsp. (2011) A twice daily posaconazole dosing algorithm for children with chronic granulomatous disease. Volume 30, Number 9, September 2011, 794-797
- Wildenbeest 2010** Wildenbeest J.G. (2010) Rhizopus Oryzae Skin Infection Treated With Posaconazole in a Boy With Chronic Granulomatous Disease. *The Pediatric Infectious Disease Journal* • Volume 29, Number 6, June 2010, 578
- Zoller 2010** Zoller E i wsp. (2010) Development, clinical utility, and place in therapy of posaconazole for prevention and treatment of invasive fungal infections *Drug Design, Development and Therapy* 2010:4 299–311

Strategie wyszukiwania

PubMed_11.09.2015

ID	Query	Search
#72	Search (((posaconazol*[Supplementary Concept]) OR Noxafil) OR SCH 56592)) AND ((((((chronic) AND Granulomatous)) OR ((Bridges) AND Good) AND syndrom*)) OR ((Quie) AND syndrom*)) OR Granulomatous Disease, Chronic[MeSH Terms]	17
#71	Search ((posaconazol*[Supplementary Concept]) OR Noxafil) OR SCH 56592	1653
#70	Search SCH 56592	1653
#67	Search Noxafil	1642
#66	Search posaconazol*[Supplementary Concept]	836
#64	Search ((((((chronic) AND Granulomatous)) OR ((Bridges) AND Good) AND syndrom*)) OR ((Quie) AND syndrom*)) OR Granulomatous Disease, Chronic[MeSH Terms]	7878
#53	Search Granulomatous Disease, Chronic[MeSH Terms]	2771
#63	Search (((((chronic) AND Granulomatous)) OR ((Bridges) AND Good) AND syndrom*)) OR ((Quie) AND syndrom*)	7878
#62	Search (Quie) AND syndrom*	28
#61	Search Quie	272
#60	Search ((Bridges) AND Good) AND syndrom*	8

ID	Query	Search
#59	Search Good	582540
#58	Search Bridges	24879
#57	Search syndrom*	1050082
#56	Search (chronic) AND Granulomatous	7851
#55	Search Granulomatous	23419
#54	Search chronic	1041746

EmBase_11.09.2015

ID	Query	Search
1	exp chronic granulomatous disease/ or exp granulomatous inflammation/	65995
2	chronic.af.	1159651
3	granulomatous.af.	27114
4	2 and 3	9369
5	"syndrom*".af.	1260672
6	Bridges.af.	20883
7	Good.af.	712053
8	5 and 6 and 7	12
9	quie.af.	23
10	5 and 9	3
11	4 or 8 or 10	9382
12	1 or 11	68468
13	exp posaconazole/	5098
14	"posaconazol*".af.	5247
15	Noxafil.af.	209
16	SCH 56592.af.	218
17	14 or 15 or 16	5249
18	13 or 17	5249
19	12 and 18	181

Cochrane_14.09.2015

ID	Search	Hits
#1	MeSH descriptor: [Granulomatous Disease, Chronic] explode all trees	15
#2	MeSH descriptor: [Granulomatous Disease, Chronic] explode all trees	15
#3	"granulomatous" (Word variations have been searched)	179
#4	"chronic" (Word variations have been searched)	76109
#5	#3 and #4	97
#6	Bridges (Word variations have been searched)	2161
#7	Good (Word variations have been searched)	102643
#8	syndrom* (Word variations have been searched)	46799
#9	#6 and #7 and #8	148
#10	Quie (Word variations have been searched)	1
#11	#10 and #8	0
#12	#1 or #2 or #5 or #9 or #11	243
#13	posaconazol* (Word variations have been searched)	107
#14	"Noxafil" (Word variations have been searched)	0
#15	sch 56592 (Word variations have been searched)	4
#16	#13 or #14 or #15	107
#17	#12 and #16	1

Schemat 1. Diagram PRISMA przeprowadzonego przeglądu.

