



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Noxafil (posaconazolum)
we wskazaniach:
ostra białaczka limfoblastyczna wysokiego ryzyka,
nawrót ostrej białaczki limfoblastycznej, nawrót ostrej
białaczki szpikowej u dzieci poniżej 18 r.ż.**

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych w katalogu chemioterapii we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Raport nr: OT.434.16.2016

Data ukończenia: 4 lipca 2016 r.

1. Wykaz wybranych skrótów

AEs	zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i>)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
allo-HSCT	allogeniczny przeszczep szpiku kostnego (ang. <i>allogenic hematopoietic stem cell transplantation</i>)
AML	ostra białaczka szpikowa (ang. <i>acute myoblastic leukemia</i>)
auto-HSCT	autologiczny przeszczep szpiku kostnego (ang. <i>autologic hematopoietic stem cell transplantation</i>)
CD	cena detaliczna
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (ang. <i>defined daily dose</i>)
ECIL	European Conference on Infections in Leukaemia
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
GvHD	choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. <i>Graft-Versus-Host Disease</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
IDSA	Infectious Diseases Society of America
IFD	inwazyjne choroby grzybicze (ang. <i>invasive fungal diseases</i>)
IZG/IFI	inwazyjne zakażenia grzybicze (ang. <i>invasive fungal infections</i>)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
LBL	Chłoniaki limfoblastyczne (ang. <i>lymphoblastic lymphoma</i>)
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2008 r., Nr 45, poz. 271, z późn. zm.)
MD	różnica średnich (ang. <i>mean difference</i>)
MDS	zespół mielodysplastyczny (ang. <i>myodysplastic syndrome</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
RAL	nawrotowa ostra białaczka, (ang. <i>refractory acute leukemia</i>)
TDM	monitorowanie stężeń terapeutycznych leku (ang. <i>therapeutic drug monitoring</i>)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581, z późn. zm.)

WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji

2. Spis treści

1. Wykaz wybranych skrótów	2
2. Spis treści	4
1. Podstawowe Informacje o zleceniu	5
2. Przedmiot i historia zlecenia	6
2.1. Korespondencja w sprawie	6
3. Problem zdrowotny	8
3.1. Problem zdrowotny.....	8
3.2. Liczebność populacji wnioskowanej.....	11
4. Interwencja oceniania i alternatywne technologie medyczne	12
4.1. Charakterystyka wnioskowanych technologii.....	12
4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą	13
4.3. Alternatywne technologie medyczne.....	15
5. Opinie ekspertów klinicznych	17
6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dot. wnioskowanej technologii	18
6.1. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....	22
7. Wskazanie dowodów naukowych	23
7.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	23
7.2. Wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa	23
7.3. Bezpieczeństwo stosowania na podstawie dodatkowych badań pierwotnych	28
7.3.1. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania ocenianej technologii	30
8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	31
8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	31
8.2. Analiza wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	31
9. Kluczowe informacje i wnioski	32
1. Źródła	33
2. Załączniki	34
Wcześniejsze opracowania Agencji	34
Strategie wyszukiwania publikacji	34
Diagram metodologii dotyczącej włączania badań	36

1. Podstawowe Informacje o zleceniu

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

2016-04-05
PLA.4600.218.2016.1.ISU

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

Zgodnie z art. 31n 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.) zlecenie dot. przygotowania materiałów analitycznych pozwalających ocenić zasadność dalszego finansowania ze środków publicznych w katalogu chemioterapii leku Noxafil.

Typ zlecenia: art. 31 n ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz. U. z 2015 r., poz. 581 z późn. zm.)

- 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

Wnioskowana technologia medyczna:

Noxafil, posaconazolum, zawiesina doustna, 40 mg/ml, 105 ml, kod EAN: 5909990335244

Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione w zleceniu):

Do finansowania we wskazaniach:

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

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 581, z późn. zm.), dnia 04.04.2016 r. pismem znak PLA.4600.218.2016.1.ISU Minister Zdrowia przekazał AOTMiT zlecenie dotyczące przygotowania materiałów analitycznych odnośnie zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leku Noxafil (posaconazolum) we wskazaniach innych niż wymienione w ChPL: ostra białaczka limfoblastyczna wysokiego ryzyka, nawrót ostrej białaczki limfoblastycznej, nawrót ostrej białaczki szpikowej u dzieci poniżej 18 r.ż., z uwzględnieniem:

1. skuteczności klinicznej i praktycznej,
2. bezpieczeństwa stosowania,
3. relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania,
4. wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców,
5. istnienia alternatywnej technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania.

Preparat zawierający **pozakonazol** znajduje się w katalogu chemioterapii¹:

- 1125.0, Leki p-grzybicze - pochodne triazolu – posaconazol (Noxafil (posaconazolum), zawiesina doustna, 40 mg/ml,

i zgodnie z załącznikami określającymi zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10) jest finansowany w poniższych wskazaniach:

a) Załącznik C.0.14.a

Zapobieganie inwazyjnym zakażeniom grzybiczym u pacjentów z ostrą białaczką szpikową lub zespołem mielodysplastycznym otrzymujących chemioterapię mogącą powodować długotrwałą neutropenię i u których jest duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych.

b) załącznik C.0.14.b

- Ostra białaczka limfoblastyczna wysokiego ryzyka u dzieci poniżej 18 roku życia;
- Nawrót ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci poniżej 18 roku życia;
- Nawrót ostrej białaczki szpikowej u dzieci poniżej 18 roku życia.

[Źródło: Obwieszczenie MZ z dnia 29 czerwca 2016 r.]

Powyższa technologia medyczna w ww. wskazaniach pozarejestacyjnych była oceniana przez Radę Przejrzystości w lipcu 2014 roku. W 2014 roku podlegała także dwukrotnej ocenie we wskazaniach rejestracyjnych:

- zapobieganie inwazyjnym zakażeniom grzybiczym u pacjentów po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych z chorobą przeszczep przeciw gospodarzowi (AOTM-OT-4350-1/2014),
- zapobieganie inwazyjnym zakażeniom grzybiczym u pacjentów z ostrą białaczką szpikową lub zespołem mielodysplastycznym otrzymujących chemioterapię mogącą powodować długotrwałą

¹ Ponadto lek Noxafil znajduje się w katalogu *Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń*. Lek jest refundowany w *zarejestrowanych wskazaniach*: zapobieganie inwazyjnym zakażeniom grzybiczym u pacjentów po przeszczepieniu szpiku (HSCT), którzy otrzymują duże dawki leków immunosupresyjnych z powodu choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi i u których jest duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych; oraz *we wskazaniach off-label*: przewlekła choroba ziarniniakowa charakteryzująca się wysoką częstością grzybiczych zakażeń narządowych; zespół mielodysplastyczny (MDS) u dzieci poniżej 18 roku życia przygotowywanych do przeszczepienia komórek krwiotwórczych; stan po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych u dzieci poniżej 18 roku życia - wtórna profilaktyka przeciwgrzybicza, ukierunkowana na wcześniej występujące zakażenia grzybicze, do czasu stabilnego wszczepienia i zakończenia leczenia immunosupresyjnego.

neutropenię i u których jest duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych (AOTM-OT-4350-1/2014).

3. Problem zdrowotny

3.1. Problem zdrowotny

Inwazyjne zakażenia grzybicze w przebiegu ostrej białaczki limfoblastycznej wysokiego ryzyka, nawrotów ostrej białaczki limfoblastycznej i ostrej białaczki szpikowej

Definicja i klasyfikacja

Ostre białaczki limfoblastyczne (ALL, *acute lymphoblastic leukemia*) wraz z chłoniakami limfoblastycznymi (LBL, *lymphoblastic lymphoma*) są określane jako nowotwory z komórek prekursorowych limfocytów. Ich rozróżnienie wiąże się ze stopniem nacieczenia szpiku: ALL $\geq 20\%$ oraz LBL $< 20\%$. Wg klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia ALL i LBL uznawane są za tę samą jednostkę chorobową w grupie „nowotwory z prekursorów układu limfocytowego”. Główną cechą choroby jest obecność małej lub średniej wielkości komórek blastycznych ze skąpą cytoplazmą i umiarkowanie zbitą bądź luźną strukturą chromatyny jądrowej w szpiku i krwi.

Ostra białaczka szpikowa (AML, *acute myeloid leukemia*) to nowotwór złośliwy układu białokrwinkowego, w którym dochodzi do klonalnej proliferacji i kumulacji niedojrzałych morfologicznie i czynnościowo komórek blastycznych, wywodzących się z prekursorowej, stransformowanej nowotworowo komórki mieloidalnej. Naciekanie szpiku przez komórki białaczkowe prowadzi do niewydolności prawidłowej hematopoezy, co w konsekwencji powoduje niedokrwistość, małopłytkowość i neutropenię.

[Źródło: Krzakowski 2015, Szczekliki 2014]

Chemioterapia oraz immunosupresja stosowane w trakcie leczenia chorób nowotworowych krwi stanowią czynniki ryzyka głębokich zakażeń grzybiczych. Układowe zakażenia wywołane przez grzyby są obecnie największym zagrożeniem dla pacjentów poddanych terapii przeciwnowotworowej.

[Źródło: Szczekliki 2015, Kubicka, t.1, 2008]

Grzybice inwazyjne (układowe) to poważne, często zagrażające życiu choroby ogólnoustrojowe. Mogą rozprzestrzeniać się we wszystkich narządach, również w ośrodkowym układzie nerwowym. W Polsce do najczęstszych patogenów wywołujących zakażenia należą grzyby z rodzajów *Candida* i *Aspergillus*, często też są to organizmy z rodzajów *Fusarium* oraz *Trichosporon*.

Przykłady zakażeń:

- Kandydoza jako zakażenie wtórne, często prowadzi do śmierci, a do czynników ryzyka należą m.in. długotrwała kaniulacja dużych naczyń, towarzysząca np. przedłużonemu leczeniu parenteralnemu, choroba nowotworowa, długotrwała immunosupresja.
- Aspergiloza inwazyjna jest typowa dla dzieci z niedoborami odporności występującymi m.in. w przebiegu białaczki. Obejmuje zmiany w płucach, którym towarzyszą nacieki, może mieć też postać wielonarządową. Choroba może rozwijać się błyskawicznie i kończyć zgonem.
- Mukormikoza jest wywoływana przez oportunistyczny patogen *Rhizopus oryzae*. Jej objawem jest tworzenie zakrzepów i martwica naczyń krwionośnych. Często występuje u dzieci z białaczką w postaci rozsianej, która zawsze kończy się zgonem.
- Kryptokokoza wywoływana przez *Cryptococcus neoformans* jest oportunistycznym zakażeniem obejmującym układ oddechowy lub nerwowy, charakterystycznym dla dzieci z obniżoną odpornością. Powikłaniem po zakażeniu OUN jest upośledzenie rozwoju psychoruchowego.
- Blastomikoza dotyczy tylko osoby o obniżonej odporności, rzadko dzieci. Rozpoczyna się w płucach, ale często rozsiewa się na inne narządy.

[Źródło: Kubicka 2008]

Klasyfikacja inwazyjnych zakażeń grzybiczych (ang. IFI – *invasive fungal infections*) lub, jak ostatnio zaleca się je określać, inwazyjnych chorób grzybiczych (ang. IFD – *invasive fungal diseases*) wg czynników związanych z gospodarzem, dowodów mikologicznych i cech klinicznych przedstawia się następująco:

- udowodnione (ang. proven) – mają miejsce, gdy wystąpią następujące czynniki: pacjent z grupy ryzyka, objawy kliniczne, pozytywne badanie mikologiczne oraz badanie histopatologiczne, które potwierdza obecność grzyba,

- prawdopodobne (ang. *probable*) – mają miejsce przy zaistnieniu trzech czynników: pacjent z grupy ryzyka, objawy kliniczne i pozytywne badanie mikologiczne,
- możliwe (ang. *possible*) – występujące, gdy obecne są dwa czynniki: pacjent z grupy ryzyka i objawy kliniczne lub pozytywne badanie mikologiczne.

[Źródło: AOTM-OT-4352-1/2014, Styczyński, Postępy Nauk Medycznych, 2014]

Czynniki ryzyka, sprzyjające wystąpieniu inwazyjnych zakażeń grzybiczych można podzielić na trzy grupy:

- a) wysokiego ryzyka: $\geq 10\%$
 - ostra białaczka szpikowa (AML);
 - nawrotowa ostra białaczka;
 - allogeniczna HSCT;
 - ostra białaczka limfoblastyczna wysokiego ryzyka;
 - przewlekła choroba ziarniniakowa.
- b) niskiego ryzyka: $< 10\%$
 - ostra białaczka limfoblastyczna;
 - chłoniak nieziarniczny;
 - autologiczna HSCT;
 - vSAA (ang. *very severe aplastic anemia*).
- c) sporadycznego ryzyka
 - guzy lite;
 - guzy mózgu;
 - chłoniak Hodgkina.

[Źródło: Kałwak, Acta Haematologica Polonica, 2014]

Epidemiologia

Białaczki i chłoniaki

Na ostre białaczki i chłoniaki limfatyczne najczęściej chorują dzieci, około 75 proc. dzieci z rozpoznaniem ma tę postać choroby. U dorosłych stanowi natomiast 20% i dotyczy głównie osób po 55. roku życia. Roczna zapadalność szacuje się na 1,3/100 000 w Europie. Dokładna liczba zachorowań w Polsce nie jest znana.

[Źródło: Krzakowski 2015, Szczeklik 2015].

Szacuje się, że ostre białaczki szpikowe stanowią ok. 80% wszystkich ostrych białaczek występujących u dorosłych oraz ok. 15% występujących u dzieci. Zapadalność wzrasta wraz z wiekiem, mediana wieku w chwili rozpoznania choroby wynosi ok. 65 lat. Roczna zapadalność szacowana jest na ok. 3–4 przypadki na 100 000 i rośnie z 1/10 000 w przedziale wiekowym 30–35 lat do $>10/100\ 000$ po 65 r.ż.

[Źródło: Krzakowski 2015, Szczeklik 2014].

Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów liczba zachorowań na białaczkę limfatyczną wykazuje dwa wzrosty zachorowalności: u dzieci i u osób w średnim wieku. Zachorowalność u dzieci w okresie ostatnich dwudziestu lat ma charakter wzrostowy. Białaczka szpikowa charakteryzuje się natomiast wzrostem zachorowań wraz z wiekiem. U dzieci i młodych dorosłych liczba ta utrzymuje się na poziomie około 10–15 osób bez względu na płeć. Ryzyko zachorowania u dzieci i młodych dorosłych wynosi 0,5/100 000.

[<http://onkologia.org.pl/k/epidemiologia/>]

Zakażenia grzybicze

Inwazyjne zakażenia grzybicze jako powikłanie chemioterapii lub przeszczepu allogenicznych komórek krwiotwórczych (ang. allo-HSCT – *allogenic hematopoietic stem cell transplantation*) u dzieci występuje z częstością ok. 5% i w ostatnich latach wykazuje tendencję wzrostową. Ryzyko wystąpienia IFI w populacji pediatrycznej szacuje się nawet na 8–17%. Sprzyja mu neutropenia, czyli spadek liczby granulocytów, który jest

głównym powikłaniem chemioterapii. Ze względu na częściowo wykształcone mechanizmy obronne młodego organizmu, infekcje towarzyszące agresywnej chemioterapii są szczególnym zagrożeniem u dzieci.

[Źródło: Styczyński, *Postępy Nauk Medycznych*, 2014; Kałwak, *Acta Haematologica Polonica*, 2014; Chybicka 2008]

Wg obserwacji przeprowadzonych w polskich pediatrycznych ośrodkach transplantacyjnych w latach 2012–2013, IFI u dzieci po allo-HSCT występowało z częstością 27,3%. U 7,1% pacjentów po allo-HSCT stwierdzono grzybicę udowodnioną (*proven* IFI), a u 9,4% - prawdopodobną (*probable* IFI). W przypadku auto-HSCT, IFI wystąpiło u 17,1% pacjentów. Grzybicę udowodnioną stwierdzono u 3,9% dzieci po auto-HSCT, a prawdopodobną – u 1,3%. Wśród dzieci, u których zastosowano terapię w postaci allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT), inwazyjne zakażenia grzybicze występowały najczęściej u pacjentów z ostrą białaczką szpikową (44,7%) lub ostrą białaczką limfoblastyczną (31,3%), wśród tych grup stwierdzono odpowiednio 19,2% i 17,9% udowodnionych lub prawdopodobnych inwazyjnych zakażeń grzybiczych. Wśród pacjentów pediatrycznych ośrodków onkohematologii, IFI wystąpiło u 13,0% dzieci z ALL (0,7% zakażeń udowodnionych i 4,1% prawdopodobnych) oraz u 43,2% dzieci z AML (2,4% udowodnionych i 9,8% prawdopodobnych).

[Źródło: Kałwak 2014; Styczyński 2014].

Rokowanie

Infekcje towarzyszące chemioterapii i transplantacji komórek krwiotwórczych stanowią jeden z głównych czynników wpływających na śmiertelność w tych stanach. IFI są główną przyczyną zgonu wśród pacjentów z nowotworami hematologicznymi i towarzyszącą neutropenią, a także pacjentów po allo-HSCT. Częstość śmiertelnych zakażeń grzybiczych towarzyszących ostrej białaczce szpikowej wynosi w Europie 25%, a w USA 20%.

[Źródło: Styczyński, *Postępy Nauk Medycznych*, 2014; AOTM-OT-4350-1/2014]

Współczynnik przeżycia wśród pacjentów pediatrycznych ośrodków hematologicznych wyniósł 90,6%, w przypadku grzybic udowodnionych – 88,2%, grzybic prawdopodobnych – 88,9%. Dane zebrane z pediatrycznych ośrodków transplantologicznych wykazały, że współczynnik przeżycia wśród dzieci, u których wystąpiło IFI, wyniósł 77,6%. Wśród pacjentów, u których stwierdzono grzybicę udowodnioną, współczynnik ten wyniósł 90,9%, a w przypadku grzybicy prawdopodobnej - 67,9%. Współczynnik przeżycia dla pacjentów, u których zastosowano terapię łączoną wyniósł 93,8%, a dla dzieci, które leczono monoterapią – 79,2%.

[Źródło: Kałwak 2014].

Leczenie

Leczenie przeciwgrzybicze obejmuje postępowanie profilaktyczne, leczenie empiryczne, wyprzedzające oraz terapię celowaną.

Wśród leków przeciwgrzybiczych można wyróżnić cztery grupy:

- antybiotyki polienowe (amfoterycyna B, amfoterycyna B liposomalna, amfoterycyna B koloidalna (siarczan cholesterolu), amfoterycyna B lipidowa, nystatyna, natamycyna) – ich mechanizm działania polega na wiązaniu się z ergosterolem (składnik błony komórkowej grzybów), czego efektem jest zwiększenie jej przepuszczalności i liza komórki grzyba;
- azole (imidazole – ketokonazol, triazole – flukonazol, itraconazol, nowe triazole (II generacja) – worykonazol, pozakonazol, rawukonazol) – substancje te blokują działanie enzymów, odgrywających istotną rolę w syntezie ergosterolu;
- antymetabolity (analogi nukleozydowe) – flucytozyna – hamuje syntezę kwasów nukleinowych;
- echinokandyny – kaspofungina, mikafungina, anidulafungina – hamują syntezę glukanu (składnik ściany komórkowej grzybów).

[Źródło: AOTM-OT-4350-1/2014]

Profilaktyka polegająca na podawaniu leków przeciwgrzybiczych, tj. nystatyny, flukonazolu, itraconazolu, amfoterycyny B, kaspofunginy, zalecana jest tylko dla niektórych grup pacjentów leczonych onkologicznie. Stosowanie profilaktyki, prowadzi do zmniejszenia kolonii grzybów, ale nie zawsze oznacza to zmniejszenie zapadalności na infekcje grzybicze. Wzrasta też udział gatunków opornych na stosowane leki. Grupami ryzyka są pacjenci z neutropenią, u których występuje wysokie ryzyko wystąpienia zakażeń grzybiczych oraz pacjenci, którzy w przeszłości przebyli zakażenie grzybicze. Leczenie to należy rozpocząć przed rozpoczęciem immunosupresji.

Oprócz farmakoterapii, istotnym elementem jest przestrzeganie szczególnych zasad higieny, mycie rąk środkami grzybobójczymi i bakteriobójczymi przed kontaktem z dziećmi, stosowanie jednorazowego sprzętu

medycznego. Zaleca się również szczególną dbałość o stan naturalnych barier ustroju pacjenta oraz stosowanie odpowiedniej diety, pozbawionej surowych owoców i warzyw.

W przypadku dzieci, u których przeprowadzono allo-HSCT, profilaktykę należy prowadzić w czasie neutropenii do chwili stabilnego przyjęcia przeszczepu. Możliwe opcje terapeutyczne obejmują:

- flukonazol (iv lub po);
- itraconazol (po);
- worykonazol (iv lub po);
- mikafungina (iv);
- liposomalna amfoterycyna B (L-AMB, iv);
- pozakonazol (> 12 r.ż.).

Podczas stosowania leków z grupy triazoli: pozakonazolu, itraconazolu, worykonazolu, zaleca się monitorowanie stężeń terapeutycznych leku (ang. TDM – *therapeutic drug monitoring*). Jeżeli u dziecka nie wystąpi choroba przeszczep-przeciwko-gospodarzowi (GvHD, ang. *Graft versus Host Disease*), profilaktykę przeciwgrzybiczą kontynuuje się do odstawienia leków immunosupresyjnych i uzyskania wystarczającej odnowy układu immunologicznego. U pacjentów, u których doszło do GvHD i stosuje się wobec nich zintensyfikowane leczenie immunosupresyjne, należy stosować pierwotną profilaktykę przeciw zakażeniom grzybami pleśniowymi i drożdżowymi. Dostępne opcje, to: pozakonazol (>12 r.ż., worykonazol (≥2 r.ż.), itraconazol, L-AMB, mikafungina. Podczas leczenia triazolami zaleca się monitorowanie stężenia leku we krwi (*Therapeutic Drug Monitoring - TDM*).

[Źródło: Chybicka 2008; Kałwa, 2014, Chybicka 2011]

Przeciwgrzybiczą terapię empiryczną włącza się do leczenia w sytuacji wystąpienia podejrzeń zakażenia grzybiczego, natomiast terapię wyprzedzającą w momencie, gdy zakażenie grzybicze staje się prawdopodobne, ze względu na objawy kliniczne lub wyniki testów diagnostycznych. Terapia celowana staje się możliwa po uzyskaniu dodatnich wyników badań laboratoryjnych, identyfikujących rodzaj grzyba.

W przypadku inwazyjnej kandydozy terapię empiryczną, wyprzedzającą i celowaną prowadzić można stosując następujące leki: amfoterycynę B, flukonazol, worykonazol oraz kaspofunginę. Inwazyjną aspergilozę leczy się podając worykonazol, amfoterycynę B lub jej pochodne i itraconazol. Kaspofunginę podaje się, gdy występuje brak odpowiedzi na poprzednie leczenie lub silne objawy uboczne. W ciężkich przypadkach spowodowanych grzybami z rodzaju *Aspergillus*, z dobrym skutkiem stosuje się połączenie kaspofunginy z worykonazolem lub amfoterycyną B.

[Źródło: Chybicka 2008]

3.2. Liczebność populacji wnioskowanej

Z komunikatu DGL z dnia 23 marca 2016 r. dotyczącego wartości wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii wynika, iż w 2015 r. w ramach chemioterapii pacjentom wydano 4 340,65 opakowań leku Noxafil. Według szczegółowych danych dotyczących indywidualnych pacjentów pediatrycznych – poniżej 18. r.ż. leczonych lekiem Noxafil w ramach chemioterapii otrzymanych z DGL wynika, iż liczba pacjentów przyjmujących rocznie lek Noxafil w 2015 roku wyniosła 147 osób.

Tabela 1. Liczba pacjentów pediatrycznych przyjmujących Noxafil w ramach chemioterapii na podstawie danych DGL

Rok	2014 (okres od maja do grudnia)	2015	2016 (okres od stycznia do maja)
Liczba pacjentów	84	147	79

4. Interwencja oceniania i alternatywne technologie medyczne

4.1. Charakterystyka wnioskowanych technologii

Zlecenie MZ dotyczy substancji czynnej pozakonazol, która należy do grupy leków będących pochodnymi triazoli.

W poniższej tabeli przedstawiono opis tych substancji czynnych.

Tabela 2. Charakterystyka ocenianych produktów leczniczych

Nazwa handlowa	Noxafil
Refundowane opakowania	Noxafil, 40 mg/ml, zawiesina doustna, kod EAN 5909990335244
Kod ATC	kod ATC: J02A C04, leki przeciwgrzybicze do stosowania ogólnego, pochodne triazolowe
Substancja czynna	pozakonazol
Wnioskowane wskazanie	- ostra białaczka limfoblastyczna wysokiego ryzyka u dzieci poniżej 18 roku życia; - nawrót ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci poniżej 18 roku życia; - nawrót ostrej białaczki szp kowej u dzieci poniżej 18 roku życia.
Wskazania zarejestrowane	Noxafil zawiesina doustna jest wskazany w leczeniu następujących zakażeń grzybiczych u dorosłych : <ul style="list-style-type: none"> • inwazyjna aspergiloza oporna na amfoterycynę B lub itraconazol, lub w przypadku nietolerancji tych leków przez pacjenta; • fuzarioza oporna na amfoterycynę B lub w przypadku nietolerancji amfoterycyny B przez pacjenta; • chromoblastom koza i grzybnik odporne na itraconazol lub w przypadku nietolerancji itraconazolu przez pacjenta; • kokcydiodomikoza oporna na amfoterycynę B, itraconazol 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. <p>Noxafil zawiesina doustna jest również wskazany w zapobieganiu inwazyjnym zakażeniom grzybiczym u następujących pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • z ostrą białaczką szpikową (ang. <i>acute myelogenous leukemia</i>, AML) lub zespołem mielodysplastycznym (ang. <i>myelodysplastic syndromes</i>, MDS), którzy otrzymują chemioterapię w celu indukcji remisji i mogą w związku z tym mieć długotrwałą neutropenię oraz duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych; • po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych (ang. <i>hematopoietic stem cell transplant</i> - HSCT), którzy otrzymują duże dawki leków immunosupresyjnych z powodu choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. <i>graft versus host disease</i>, GVHD) i u których jest duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	pozakonazol jest inhibitorem 14 α -demetylasy lanosterolu (CYP51), enzymu katalizującego kluczowy etap biosyntezy ergosterolu.
Podmiot odpowiedzialny	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road

Źródło: ChPL Noxafil (ostatnia aktualizacja 09.06.2016)

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000610/human_med_000937.jsp&mid=WC0b01ac058001d124

W dniu 25 października 2005 r. EMA zarejestrowała Noxafil w procedurze centralnej. Dnia 20 października 2006 FDA zarejestrowała Noxafil w postaci roztworu doustnego w profilaktyce inwazyjnych zakażeń *Aspergillus* i *Candida* u pacjentów > 13 r.ż., którzy są w grupie wysokiego ryzyka wystąpienia tych zakażeń ze względu na ciężkie niedobory odporności, np. po przeszczepach HSCT z GVHD (choroba przeszczep przeciw gospodarzowi) lub u osób z nowotworami układu krwiotwórczego o przedłużonej neutropenii po stosowanej chemioterapii oraz w leczeniu kandydozy jamy ustnej i gardła, w tym opornych na leczenie itraconazolem i / lub flukonazolem kandydoz postaci choroby.

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

Źródło: AOTMiT-4350-1/2015

Komentarz Agencji dotyczący ChPL

Agencja zwraca uwagę na niejasny zapis w ChPL Noxafil dotyczący stosowania leku we wskazaniach zarejestrowanych. W przypadku pierwszego wskazania, tj. leczenie zakażeń grzybiczych, ChPL jasno wskazuje, że Noxafil może być stosowany populacji osób dorosłych. Natomiast w profilaktyce zakażeń grzybiczych, nie jest jasne czy wskazanie zarejestrowane (oraz refundacyjne) obejmuje tylko populację osób dorosłych, czy dodatkowo populację pediatryczną.

Na brak dookreślenia populacji docelowej, w której lek Noxafil może być stosowany, wskazuje także URPL w korespondencji przesłanej do AOTMiT w dniu 29 czerwca 2016 r.

Taki zapis wskazań (zarejestrowanych, przypis autora) dzieli je na dwie części: leczenie i zapobieganie. Próbując odgadnąć intencje wnioskodawcy, uważam że proponowane zapisy:

- 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

odnoszą się zapobiegania inwazyjnym zakażeniom grzybiczym, których wystąpienie jest bardzo groźne dla chorego bez względu na etiopatogenezę choroby głównej.

Jednocześnie proszę zauważyć, że proponowane sformułowania wprowadzają w błąd, ponieważ w ChPL zapisane są dwie grupy wskazań, przy czym tylko w jednej podkreślono, że lek jest przeznaczony dla dorosłych (...).

Ponadto w ChPL znajdujemy informację, że lek był stosowany u dzieci zarówno w leczeniu inwazyjnych grzybic jak i ich zapobieganiu.

Komentarz Agencji dotyczący wskazań off-label

W opinii Agencji nie jest jasne, jakiej populacji docelowej dotyczy wskazanie *off-label*. Należy zauważyć, że oceniane wskazania:

- 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;

nie określają, czy populacja pediatryczna dotyczy wszystkich dzieci (bez względu na przeprowadzony HSCT), czy tylko tych, u których wykonano allogeniczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych, czy też dzieci u których wystąpił nawrót choroby bezpośrednio po chemioterapii.

Zgodnie z danymi literaturowymi u części chorych nawrót choroby może wystąpić zarówno bezpośrednio po zastosowanym leczeniu chemioterapią, jak i po przeszczepieniu szpiku.

4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Preparat Noxafil (posaconazol) był już kilkakrotnie oceniany przez Agencję.

W podanym wskazaniu *off-label* oceny dokonano raz, w lipcu 2014 r. (jednak w opinii Rady Przejrzystości powołano się na stanowisko RP z marca 2014 r., brak dostępu do dokumentu), na zlecenie Ministra Zdrowia w związku z art. 31n pkt 5 oraz art. 31s ust. 6 pkt. 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.), w sprawie zasadności finansowania produktu leczniczego Noxafil (posaconazol) w zakresie wskazań do stosowania i dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, wśród których znalazło się wskazanie:

- pacjenci < 18 r.ż. z ostrą białaczką limfoblastyczną wysokiego ryzyka,
- z nawrotem ostrej białaczki limfoblastycznej,
- z nawrotem ostrej białaczki szpikowej.

Noxafil rozważano jako lek dostępny na receptę. Rada Przejrzystości **wydała pozytywną opinię** w tej sprawie (Opinia RP nr 221/2014), w uzasadnieniu podając, że decyzja ta jest zgodna z wcześniejszym stanowiskiem RP z dnia 24 marca 2014 r., które zalecało ograniczenie finansowania omawianego leku do grup najwyższego

ryzyka zakażenia aspergilozą i nietolerujących flukonazolu lub itraconazolu. W wydanej opinii RP zwróciła uwagę na ograniczenie danych w zakresie bezpieczeństwa stosowania leku u chorych < 13 r.ż.

W marcu 2014 r. Rada Przejrzystości przedstawiła dwa stanowiska, a Prezes Agencji wydał dwie rekomendacje dotyczące leku Noxafil w różnych wskazaniach, odmiennych od będącego przedmiotem bieżącego opracowania. Rekomendacja nr 79/2014 dotyczyła objęcia refundacją produktu Noxafil, 40 mg/ml, zawiesina doustna 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.

Prezes Agencji przychylił się do stanowiska RP nr 88/2014 i **zarekomendował objęcie refundacją** produktu Noxafil w tym wskazaniu. Swoją decyzję uzasadnił, powołując się na dowody naukowe, które chociaż zostały ocenione jako słabej jakości, to potwierdziły skuteczność pozakonazolu w porównaniu z flukonazolem i itraconazolem we wnioskowanym wskazaniu. W rekomendacji Prezes Agencji umieścił również zalecenie dotyczące znaczącego obniżenia ceny leku lub wprowadzenia skutecznych mechanizmów dzielenia ryzyka, co powinno być warunkiem refundacji.

W Rekomendacji nr 80/2014 Prezes Agencji **negatywnie odniósł się do kwestii objęcia refundacją** leku Noxafil w postaci zawiesiny doustnej, 40 mg/ml we wskazaniu:

- 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.

Analogiczne było stanowisko RP nr 89/2014. W uzasadnieniu, zarówno Prezes Agencji, jak i Rada, podają, że w świetle przedstawionych dowodów naukowych nie wykazano różnic pomiędzy pozakonazolem a flukonazolem w zmniejszaniu śmiertelności w określonym wskazaniu, natomiast brakuje bezpośrednich danych, które potwierdzałyby przewagę pozakonazolu nad np. itraconazolem, odznaczającym się szerszym spektrum działania niż flukonazol. Zwrócono też uwagę na znaczne przekroczenie progu efektywności kosztowej. Jednocześnie zarówno Prezes Agencji, jak i Rada Przejrzystości wskazują, jako zasadne zapewnienie dostępności pozakonazolu w tym wskazaniu ściśle określonej grupie pacjentów, z udokumentowanym wysokim ryzykiem aspergilozy lub u chorych nie tolerujących flukonazolu lub itraconazolu, w ramach programu lekowego, z zastrzeżeniem zapewnienia efektywności kosztowej interwencji.

We wrześniu 2015 r. Rada Przejrzystości **wydała pozytywną opinię** (nr 197/2015) dotyczącą objęcia refundacją preparatu Noxafil w postaci zawiesiny doustnej, 40 mg/ml we wskazaniu odmiennym niż podane w Charakterystyce Produktu Leczniczego:

- przewlekła choroba ziarniniakowa charakteryzująca się wysoką częstością grzybiczych zakażeń narządowych u pacjentów w wieku 18 lat i powyżej, wyłącznie w przypadku leczenia udokumentowanych zakażeń grzybiczych.

W uzasadnieniu Rada podaje, że Noxafil jest stosowany w leczeniu inwazyjnych zakażeń grzybiczych u pacjentów z przewlekłą chorobą ziarniniakową.

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Przedmiot stanowiska/opinii/rekomendacji	Stanowiska i opinie RP oraz rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
Ocena dotycząca ocenianego wskazania <i>off-label</i>		
<p style="text-align: center;">Opinia Rady Przejrzystości nr 221/2014 z dnia 28 lipca 2014 r.</p>	<p>Zasadność finansowania produktu leczniczego Noxafil (posaconazolum) w zakresie wskazań do stosowania i dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego:</p> <ul style="list-style-type: none"> • jako lek dostępny na receptę we wskazaniu: zespół mielodysplastyczny (MDS) u pacjentów < 18 r.ż. przygotowywanych do przeszczepienia komórek krwiotwórczych, • jako lek dostępny na receptę we wskazaniu: u pacjentów <18 r.ż. w 	<p style="text-align: center;">Opinia pozytywna</p>

Nr i data wydania	Przedmiot stanowiska/opinii/rekomendacji	Stanowiska i opinie RP oraz rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>przewlekłej chorobie ziarniniakowej (D71) charakteryzującej się wysoką częstością grzybiczych zakażeń narządowych,</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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, • pacjenci < 18rż. z ostrą białaczką limfoblastyczną wysokiego ryzyka, z nawrotem ostrej białaczki limfoblastycznej lub ostrej białaczki szpikowej. 	
Pozostałe oceny		
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 197/2015 z dnia 21 września 2015 r.</p>	<p>Objęcie refundacją preparatu Noxafil w postaci zawiesiny doustnej, 40 mg/ml we wskazaniu, odmiennym niż podane w Charakterystyce Produktu Leczniczego: przewlekła choroba ziarniniakowa charakteryzująca się wysoką częstością grzybiczych zakażeń narządowych u pacjentów w wieku 18 lat i powyżej, wyłącznie w przypadku leczenia udokumentowanych zakażeń grzybiczych.</p>	<p>Opinia pozytywna</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 88/2014 z dnia 24 marca 2014 r.</p> <p>Rekomendacja nr 79/2014 z dnia 24 marca 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych</p>	<p>Ocena 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.</p>	<p>Stanowisko i rekomendacja pozytywna</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 89/2014 z dnia 24 marca 2014 r.</p> <p>Rekomendacja nr 80/2014 z dnia 24 marca 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych</p>	<p>Ocena leku Noxafil (pozakonazol) we wskazaniu we wskazaniu zapobieganie inwazyjnym zakażeniom grzybiczym u pacjentów po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych z chorobą przeszczep przeciw gospodarzowi.</p>	<p>Stanowisko i rekomendacja negatywna</p>

4.3. Alternatywne technologie medyczne

W aktualnie obowiązującym Obwieszczeniu MZ na liście leków refundowanych znajdują się leki przeciwgrzybicze do stosowania doustnego: flukonazol, itraconazol oraz worykonazol.

W celu lepszego zobrazowania różnic pomiędzy ww. substancjami a pozakonazolem w zakresie wskazań zarejestrowanych (w populacji pediatrycznej), jak i *off-label*, w których są one obecnie stosowane i finansowane przez NFZ, wskazania z ChPL poszczególnych substancji przedstawiono w tabeli poniżej (wskazania pozakonazolu przedstawiono w tabeli 2).

Należy zwrócić uwagę na szeroko definiowane wskazanie *off-label* w których worykonazol jest finansowany, tj. (...) *u pacjentów wysokiego ryzyka z zespołami przebiegającymi z niedoborami odporności*, ponieważ zgodnie danymi literaturowymi, grupa wysokiego ryzyka ($\geq 10\%$), obejmuje pacjentów z ostrą białaczką szpikową (AML), nawrotową ostrą białaczką, po przeszczepie allo-HSCT, ostrą białaczką limfoblastyczną wysokiego ryzyka, przewlekłą chorobą ziarniniakową, tym samym wskazania te częściowo pokrywają się ze wskazaniami pozakonazolu. Należy także przypuszczać, że wskazanie *off-label* itraconazolu (zakażenia grzybicze u pacjentów po przeszczepie szpiku – profilaktyka), także pokrywa się z ocenianym wskazaniem (komentarz Agencji na str. 12).

Dodatkowo w przeprowadzonym przeglądzie rekomendacji klinicznych wskazuje się, że w ocenianych wskazaniach stosuje się leki z grupy triazoli – worykonazol, pozakonazol, flukonazol, itraconazol, które wykazują podobny mechanizm działania oparty na blokadzie działania enzymów kluczowych w syntezie ergosterolu, ważnego składnika błony komórkowej grzybów. Wśród triazoli nowej generacji wymienia się: itraconazol, worykonazol i pozakonazol, które są silniejszymi inhibitorami cytochromu P450 3A4 izoenzymów niż flukonazol i mogą znacząco zmniejszać klirens niektórych leków stosowanych w leczeniu nowotworów.

Niemniej jednak, z punktu widzenia praktyki klinicznej za realistyczne alternatywne technologie medyczne dla pozakonazolu uznano itraconazol, worykonazol oraz flukonazol.

Tabela 4. Porównanie wskazań – leki przeciwgrzybicze – pochodne triazoli

Grupa leków	Wskazanie zarejestrowane w populacji pediatrycznej	Off - label	Refundacja	
			Katalog	Off - label
flukonazol	<p>W zakażeniach u noworodków, niemowląt, dzieci i młodzieży w wieku od 0 do 17 lat:</p> <ul style="list-style-type: none"> w leczeniu drożdżakowego zakażenia błon śluzowych (jamy ustnej, gardła i przełyku), inwazyjnej kandydozy i kryptokokowego zapalenia opon mózgowych w zapobieganiu zakażeniom drożdżakami u pacjentów z osłabioną odpornością. 	Brak	Leki dostępne na receptę	Brak
itronazol	<p>Brak doprecyzowania grupy docelowej.</p> <p>W leczeniu zakażeń:</p> <ul style="list-style-type: none"> zakażenia narządów płciowych (grzybica pochwy i sromu); zakażenia skóry, błony śluzowej lub oczu (grzybica skóry, np. grzybica stóp, pachwin, tułowia i dłoni, łupież pstry, kandydoza jamy ustnej, grzybicze zakażenie rogówki; grzybicze paznokci, wywołane przez dermatofity i (lub) drożdżaki) grzybicze układowe (aspergiloza układowa i kandydoza układowa, kryptokokoza (w tym kryptokokowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych): u pacjentów z kryptokokozą i osłabioną odpornością oraz u wszystkich pacjentów z kryptokokozą ośrodkowego układu nerwowego; itronazol jest wskazany tylko wtedy, gdy leczenie pierwszego rzutu jest nieskuteczne, histoplazmoza, blastomkoza, -sporotrychoza, parakokcydiodomikoza, inne, rzadko występujące, układowe lub tropikalne zakażenia grzybicze). 	Zakażenia grzybicze u pacjentów po przeszczepie szpiku – profilaktyka	Leki dostępne na receptę	Leki dostępne na receptę
worykonazol	<p>W leczeniu zakażeń u pacjentów dorosłych i dzieci w wieku 2 lat i starszych:</p> <ul style="list-style-type: none"> Inwazyjna aspergiloza. Kandydemia u pacjentów bez neutropenii. Ciężkie, oporne na flukonazol zakażenia inwazyjne wywołane przez <i>Candida</i> (w tym <i>C. krusei</i>). Ciężkie zakażenia grzybicze wywołane przez <i>Scedosporium spp.</i> i <i>Fusarium spp.</i> <p>Profilaktyka inwazyjnych zakażeń grzybiczych u pacjentów wysokiego ryzyka po allogenicznym przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych (HSCT)</p>	Profilaktyka inwazyjnych zakażeń grzybiczych u pacjentów wysokiego ryzyka z zespołami przebiegającymi z niedoborami odporności	Leki dostępne na receptę i w ramach chemioterapii	Leki dostępne na receptę

5. Opinie ekspertów klinicznych

Agencja zwróciła się z prośbą o przekazanie stanowisk do ekspertów klinicznych odnośnie dalszego finansowania przedmiotowej technologii medycznej. Do dnia zakończenia prac nad niniejszym raportem, nie otrzymano żadnej opinii.

6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dot. wnioskowanej technologii

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- <http://www.g-i-n.net>
- <https://www.tripdatabase.com>
- <https://www.nice.org.uk/guidance>
- <http://www.nhmrc.gov.au/guidelines-publications>
- <http://kce.fgov.be>
- www.guideline.gov
- <http://www.nccn.org/>
- <http://www.leukemia-net.org/>
- <https://scholar.google.pl/>

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 29.06.2016 r.

Odnaleziono 5 rekomendacji klinicznych: 2 rekomendacje ze Stanów Zjednoczonych: National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2016) i Infectious Diseases Society of America (IDSA 2010), wytyczne brytyjskiego British Committee for Standards in Haematology (BCSH 2010), wytyczne kanadyjskie Children's Cancer & Blood Disorders (CCBD 2014) oraz europejskie European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-4 2014). Tylko dwie rekomendacje odnosiły się bezpośrednio do populacji pediatrycznej: europejska ECIL-4 2014 oraz kanadyjska CCDB 2014. W europejskich wytycznych ECIL-4 2014 r. pozakonazol jest wskazywany jako opcjonalna terapia profilaktyczna dla dzieci w wieku 13 lat lub starszych poddawanych allo-HSCT, z grup wysokiego ryzyka z rozpoznaną *de-novo* lub nawrotem ostrej białaczki. Jest on również wymieniany jako II linia leczenia w leczeniu celowanym zakażeń aspergilozą, mukormykozą (w przypadku mukormykozy może być stosowany w I linii leczenia w terapii złożonej) oraz w leczeniu fuzarioz i scedosporioz (bez wskazania linii leczenia). Zaznaczyć jednak należy, iż wytyczne wskazują możliwość jego stosowania jedynie u dzieci w wieku ≥ 13 lat. Pozakonazol nie jest natomiast wskazany we wtórnej profilaktyce przeciwgrzybiczej i w leczeniu empirycznym. Wytyczne kanadyjskie CCDB 2014 zalecają natomiast stosowanie pozakonazolu w profilaktyce przeciwgrzybiczej u dzieci od 13. r.ż., które przeszły allo-HSCT z ostrą GVHD II-IV stopnia lub przewlekłą, rozległą GVHD oraz u dzieci z ostrą białaczką szpikową lub zespołem mielodysplastycznym jako alternatywy dla flukonazolu w centrach, w których występuje duże lokalne ryzyko infekcji pleśniami lub w przypadku braku dostępu do flukonazolu. Należy zaznaczyć, iż dowody dotyczące stosowania wnioskowanej technologii w wytycznych kanadyjskich są określone jako średniej jakości, natomiast moc rekomendacji określona została jako słaba. Amerykańskie wytyczne dotyczące zarówno osób dorosłych, jak i dzieci wskazują na możliwość zastosowania pozakonazolu jako opcji do rozważenia w profilaktyce zakażeń inwazyjnymi *Aspergillus* również u pacjentów powyżej 13 r.ż.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wnioskowanych wskazaniach

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Populacja mieszana		
USA	NCCN 2016 <i>National Comprehensive Cancer Network</i>	<p>Rekomendacja dotyczy zapobiegania i leczenia infekcji związanej z nowotworami – Leczenie inwazyjnych infekcji grzybiczych.</p> <p><u>Rekomendacje nie wskazują odrębnych metod terapii w przypadku populacji pediatrycznej.</u></p> <p>Rekomendacje dotyczące profilaktyki przeciwgrzybiczej u pacjentów onkologicznych z wysokim i umiarkowanym ryzykiem infekcji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci z ALL – rekomendowane jest do rozważenia podanie flukonazolu* lub mykafunginy, amfoterycyny B (2B) do czasu ustąpienia neutropenii. • pacjenci z AML/MDS (z neutropenią) – rekomendowane jest rozważenie zastosowania pozakonazolu* (1), worykonazolu* (2B), flukonazolu (2B) oraz

		<p>amfoterycyny B (2B). Terapię należy stosować do ustąpienia neutropenii.</p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci po auto-HSCT z zapaleniem błony śluzowej – rekomendowane jest rozważenie flukonazolu* (1) oraz mykafunginy (1), terapię należy stosować do ustąpienia neutropenii, • auto-HSCT bez zapalenia błony śluzowej – rekomendowane jest rozważenie braku profilaktyki (2B), • pacjenci po allo-HSCT (z neutropenią) – rekomendowane jest rozważenie zastosowania flukonazolu* (1), mykafunginy (1), worykonazolu* (2B), pozakonazolu* (2B) lub amfoterycyny B (2B). Terapię należy kontynuować podczas trwania neutropenii, przynajmniej do 75. dnia po transplantacji. <p>Legenda: 1 – rekomendacja na podstawie dowodów wysokiej jakości, jednolita zgoda wśród członków NCCN, 2B – rekomendacja na podstawie dowodów niższej jakości, ogólny konsensus wśród członków NCCN * itraconazol, worykonazol i pozakonazol są silniejszymi inhibitorami cytochromu P450 3A4 izoenzymów niż flukonazol i mogą znacząco zmniejszać klirens niektórych leków stosowanych w leczeniu nowotworów (np.: winkrystyny). <i>Źródło finansowania: brak informacji</i></p>
USA	<p>IDSA 2010 <i>Infectious Diseases Society of America</i></p>	<p>Rekomendacja dotyczy stosowania terapii przeciwmikrobiologicznej u pacjentów z neutropenią i z nowotworem.</p> <p>Rekomendacja została przygotowana przez ekspertów zarówno zajmujących się populacją osób dorosłych, jak i dzieci.</p> <p>Profilaktyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> • infekcji <i>Candida</i> jest rekomendowana u pacjentów ze znaczącym ryzykiem inwazyjnych infekcji <i>Candida</i>, takich jak pacjentów po allo-HSCT lub pacjentów poddanych chemioterapii w AML. (A-I: dobre dowody na poparcie rekomendacji za lub przeciw stosowaniu, dowody z ≥ 1 prawidłowo zaprojektowanego badania RCT). Akceptowalnymi interwencjami są: flukonazol, itraconazol, worykonazol, pozakonazol, mykafungin oraz kaspofungin. • przeciwko inwazyjnym infekcjom <i>Aspergillus</i> z użyciem pozakonazolu powinna być rozważana u wybranych pacjentów powyżej 13 r.ż. poddanych intensywnej chemioterapii przeciwko AML lub MDS, u których występuje znaczne ryzyko inwazyjnej aspergilozy bez zastosowania profilaktyki (B-I: umiarkowane dowody na poparcie rekomendacji za lub przeciw stosowaniu, dowody z ≥ 1 prawidłowo zaprojektowanego badania RCT). • przeciwgrzybicza nie jest rekomendowana u pacjentów, u których czas trwania neutropenii przewidywany jest na < 7 dni (A-III, dobre dowody na poparcie rekomendacji za lub przeciw stosowaniu, dowody z opinii ekspertów, oparte na doświadczeniu klinicznym, badaniach opisowych lub raportów eksperckich). <p><i>Źródło finansowania: Infectious Diseases Society of America</i></p>
Wielka Brytania	<p>BCSH 2010 <i>British Committee for Standards in Haematology</i></p>	<p>Wytyczne leczenia inwazyjnych infekcji grzybiczych podczas leczenia nowotworów hematologicznych.</p> <p>Brak informacji dotyczących populacji pediatrycznej.</p> <p>Pacjenci przyjmujący chemioterapię z powodu ostrej białaczki mogą mieć takie samo ryzyko IFI, jak pacjenci po allogenicznym HSCT. Profilaktyka przeciwgrzybicza jest wskazana w tej grupie pacjentów (ocena A, poziom Ia)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Empiryczne stosowanie układowych leków przeciwgrzybiczych w celu leczenia gorączki o nieznanym pochodzeniu, która jest oporna na działanie leków przeciwbakteryjnych o szerokim spektrum działania powinno być odradzane (ocena A, poziom Ib). • W badaniach nad empirycznym leczeniem gorączki o nieznanym pochodzeniu odpornej na leczenie przeciwbakteryjne najniższą toksycznością odznaczały się kaspofungina i liposomalna amfoterycyna B, które jednocześnie wykazują taką samą skuteczność. Ważna jest minimalizacja toksyczności, biorąc pod uwagę, iż u większości pacjentów IFI nie jest potwierdzane (ocena A, poziom Ib). • W zakażeniach centralnego układu nerwowego rekomendowany jest worykonazol, ze względu na jego lepsze właściwości penetracyjne (ocena A, poziom Ib). • Terapia łączona podawana w pierwszej linii lub w przypadku oporności IFI nie ma udowodnionej skuteczności, dlatego powinna być odradzana (ocena A, poziom Ib). • Profilaktyka IFI powinna być ograniczona do pacjentów z grupy wysokiego ryzyka. Lekiem z wyboru jest itraconazol, który charakteryzuje się klinicznie istotnymi, aczkolwiek możliwymi do uniknięcia, interakcjami z innymi lekami oraz pozakonazol, w przypadku którego nie wykazano dotychczas wyższości w zakresie skuteczności nad itraconazolem (ocena A, poziom Ia). Leki te są jednak skuteczniejsze od flukonazolu. Brak jest danych uzasadniających stosowanie worykonazolu w profilaktyce. • Stosowanie azoli powinno być unikane ze względu na ryzyko poważnych interakcji pomiędzy lekami (ocena B, poziom IIa). • Wtórna profilaktyka może być efektywna u pacjentów, którzy wcześniej przebyli

		<p>potwierdzony IFI (ocena C, poziom IV).</p> <ul style="list-style-type: none"> Brak jest możliwości zarekomendowania czasu trwania profilaktyki, ze względu na wieloczynnikową naturę stanu ciężkiej immunosupresji. U pacjentów leczonych z powodu ostrej białaczki poddawanych chemioterapii, profilaktyka powinna być kontynuowana do czasu gdy liczba neutrofilów przekroczy $0,5 \times 10^9/l$. U pacjentów poddanych SCT profilaktyka powinna być kontynuowana do czasu gdy pacjent pozostaje w grupie wysokiego ryzyka rozwoju IFI (ocen B, poziom III). Profilaktyka azolami powinna zostać wstrzymana, gdy pacjent rozpoczyna terapią dożylnie podawaną amfoterycyną B lub jakimkolwiek innym układowym lekiem przeciwgrzybiczym (ocena B, poziom III). <p>Brak informacji dotyczącej szczegółowej oceny jakości dowodów. Źródło finansowania: brak informacji</p>
Populacja pediatryczna		
Europa	ECIL-4 2014 <i>European Conference on Infections in Leukaemia</i>	<p>Rekomendacje dotyczące diagnostyki, zapobiegania i leczenia inwazyjnego zakażenia grzybiczego w populacji pediatrycznej z nowotworem lub po allo-HSCT:</p> <p>Pierwotna profilaktyka przeciwgrzybicza</p> <ul style="list-style-type: none"> Może zostać wdrożona u pacjentów pediatrycznych, u których występuje duże ryzyko rozwoju IFI (>10%). U pacjentów poddawanych allo-HSCT profilaktyka jest rekomendowana w fazie granulocytopenii do czasu przyjęcia przeszczepu (B-II). Lekami stanowiącymi opcję terapeutyczną w tym wskazaniu są: flukonazol (A-I), itraconazol lub werykonazol (B-I), mykafungin (C-I) i liposomalna amfoterycyna B. Inne opcje obejmują liposomalną amfoterycynę B w aerozolu i pozakonazol wraz z monitorowaniem stężenia leku we krwi (<i>Therapeutic Drug Monitoring</i> - TDM) u pacjentów w wieku 13 lat lub starszych (brak oceny). Pierwotna profilaktyka przeciwgrzybicza powinna zostać rozważona u pacjentów wysokiego ryzyka z rozpoznaną <i>de-novo</i> lub nawrotem ostrej białaczki (B-II). Opcje terapeutyczne obejmują: itraconazol + TDM, pozakonazol + TDM u pacjentów w wieku 13 lat lub starszych, dożylną liposomalną amfoterycynę B (B-II) i flukonazol (C-I); aktywny tylko wobec drożdży). Inne możliwe opcje obejmują liposomalną amfoterycynę B podawaną w aerozolu, mykofungin i worykonazol + TDM (brak oceny). Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania itraconazolu, pozakonazolu i worykonazolu z winkrystyną i innymi lekami przeciwnowotworowymi. W przypadku allo-HSCT bez choroby przeciw gospodarzowi (GVHD) pozakonazol zalecany jest do stosowania w dawce 600 mg/ dzień w 3 podzielonych dawkach + TDM u dzieci ≥ 13 lat (bez oceny). W przypadku białaczki rozpoznanej <i>de-novo</i> lub nawrotu pozakonazol zalecany jest do stosowania w dawce 600 mg/ dzień doustnie w 3 podzielonych dawkach + TDM u dzieci ≥ 13 lat (B-I). <p>Wtórna chemoprofilaktyka przeciwgrzybicza</p> <ul style="list-style-type: none"> Badania wskazują, iż ryzyko nawrotu IFI wynosi 30-50%. Wyniki małych kohortowych badań w grupie osób dorosłych sugerują stosowanie worykonazolu, itraconazolu, kaspofunginy i liposomalnej amfoterycyny B u pacjentów, którzy odpowiedzieli na początkową terapię przeciwgrzybiczą. Na podstawie danych pochodzących głównie z badań przeprowadzonych w populacji osób dorosłych, wtórna terapia przeciwgrzybicza lub kontynuacja leczenia przeciwgrzybiczego jest rekomendowana z zastosowaniem leków skierowanych przeciwko wcześniejszemu patogenowi dopóki pacjent znajduje się w stanie granulocytopenii lub immunosupresji (A-II). <p>Leczenie empiryczne</p> <ul style="list-style-type: none"> Przeciwgrzybicza terapia empiryczna powinna być rozpoczęta u dzieci z nowo rozpoznaną ostrą białaczką lub nawrotem ostrej białaczki i u pacjentów poddanych allo-HSCT po 4 dniach od pojawienia się gorączki o nieznannej przyczynie, która nie ulega obniżeniu w wyniku zastosowania leków przeciwbakteryjnych o szerokim spektrum działania (B-II). Terapia powinna być kontynuowana do czasu występowania granulocytopenii i braku podejrzanego lub udokumentowanego IFI (B-II). Opcje terapeutyczne obejmują kaspofungin lub liposomalną amfoterycynę (A-I). <p>Leczenie celowane</p> <ul style="list-style-type: none"> Inwazyjna kandydoza – kaspofungina (B-II), flukonazol (B-II), liposomalna amfoterycyna B (B-II), mykafungina (B-II), worykonazol (B-II), lipidowa forma amfoterycyny B (C-II); Inwazyjna aspergiloza: <ul style="list-style-type: none"> I linia – worykonazol (A-I), liposomalna amfoterycyna B (B-II), lipidowa forma amfoterycyny B (B-II), terapia złożona (echinokandyna + polieny lub triazole) (C-III); II linia – worykonazol (A-I), liposomalna amfoterycyna B (B-I), kaspofungina (A-II), lipidowa forma amfoterycyny B (B-II), terapia złożona (echinokandyna, + polieny

		<p>lub triazole) (C-II), itraconazol (bez oceny), pozakonazol (800mg/ dzień doustnie w dwóch lub czterech podzielonych dawkach + TDM u dzieci ≥ 13 r.ż.) (bez oceny), mykofenolina (bez oceny).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mukormykoza <ul style="list-style-type: none"> ○ I linia - lipidowa forma amfoterycyny B (B-II), liposomalna amfoterycyna B (B-II), przeciwgrzybicza terapia złożona (lipidowa forma amfoterycyny B + kaspofungina lub + pozakonazol) (C-III), pozakonazol (800 mg/ dzień doustnie w dwóch lub czterech podzielonych dawkach + TDM u dzieci ≥ 13 r.ż.) (bez oceny); ○ II linia – pozakonazol (800 mg/ dzień doustnie w dwóch lub czterech podzielonych dawkach + TDM u dzieci ≥ 13 r.ż.) (B-II), przeciwgrzybicza terapia złożona (lipidowa forma amfoterycyny B + kaspofungina) (B-II), przeciwgrzybicza terapia złożona (lipidowa forma amfoterycyny B + pozakonazol) (C-II). • Fuzariozy i scedosporiozy – worykonazol (B-II), lipidowa forma amfoterycyny B (brak oceny), liposomalna amfoterycyna B, pozakonazol (800 mg/ dzień w dwóch lub czterech podzielonych dawkach + TDM u dzieci ≥ 13 r.ż.) (bez oceny). <p>Legenda: A - mocne dowody na skuteczność i korzyść kliniczną - mocno rekomendowane; B - mocne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ograniczona korzyść kliniczna - generalnie rekomendowane; C - niewystarczające dowody na skuteczność lub skuteczność nieprzewyższająca potencjalnych działań niepożądanych (toksyczności, interakcji) lub kosztów — opcjonalnie; I – dowody z ≥ 1 prawidłowo przeprowadzonego badania RCT; II-dowody z co najmniej jednego dobrze zaprojektowanego badania klinicznego bez randomizacji, badania kohortowego lub <i>case-control</i>.</p> <p><i>Źródło finansowania: brak zewnętrznego źródła finansowania, aczkolwiek spotkanie ECIL-4 w 2011 było wsparte przez grant finansowy Astellas Pharma, Gilead Sciences, Merck & Co, and Pfizer.</i></p>
Kanada	CCBD 2014 <i>Children's Cancer & Blood Disorders</i>	<p>Wytyczne w zakresie pierwotnej profilaktyki przeciwgrzybiczej u pacjentów pediatrycznych z nowotworem lub po HSCT.</p> <p>Allogeniczny HSCT</p> <ul style="list-style-type: none"> • U dzieci od 1. miesiąca życia oraz przed 19. r.ż., u których przeprowadzany jest allo-HSCT należy podawać flukonazol 6-12 mg/kg/dzień (maksymalnie 400 mg/dzień) dożylnie lub doustnie od początku kondycjonowania aż do przyjęcia przeszczepu. (silna rekomendacja, wysokiej jakości dowody). • U dzieci, u których flukonazol jest przeciwwskazany, jako alternatywę zaleca się podawanie echinokandyny (silna rekomendacja, średniej jakości dowody). <p>Allogeniczny HSCT z ostrą GVHD II-IV stopnia lub przewlekłą, rozległą GVHD</p> <ul style="list-style-type: none"> • U dzieci od 13. r.ż., które przeszły allo-HSCT z ostrą GVHD II-IV stopnia lub przewlekłą, rozległą GVHD, zalecana jest profilaktyka z zastosowaniem pozakonazolu, podawanym doustnie trzy razy dziennie w dawce 200 mg od momentu rozpoznania GVHD aż do uzyskania poprawy w zakresie GVHD (słaba rekomendacja, średniej jakości dowody). • U dzieci, u których stosowanie pozakonazolu jest przeciwwskazane sugerowane jest stosowanie flukonazolu 6-12 mg/kg/dzień (maksymalnie 400 mg/dzień) jako alternatywy (słaba rekomendacja, niskiej jakości dowody). • U dzieci od 1. miesiąca życia oraz przed 13. r.ż., przechodzących allo-HSCT z ostrą GVHD II-IV stopnia lub przewlekłą, rozległą GVHD, zalecany jest flukonazol 6-12 mg/kg/dzień (maksymalnie 400 mg/ dzień) dożylnie bądź doustnie od momentu postawienia diagnozy do uzyskania poprawy w zakresie GVHD (słaba rekomendacja, niskiej jakości dowody). <p>Autologiczny HSCT z neutropenią, która według przewidywań będzie trwała dłużej niż 7 dni</p> <ul style="list-style-type: none"> • U dzieci od 1. miesiąca życia oraz przed 19. r.ż., poddawanych aouto-HSCT, u których przewidywany czas trwania neutropenii jest dłuższy niż 7 dni zalecane jest podawanie flukonazolu 6-12 mg/kg/dzień (maksymalnie 400 mg/dzień) dożylnie lub doustnie od początku kondycjonowania do momentu przyjęcia przeszczepu (silna rekomendacja, średniej jakości dowody). <p>Dzieci z AML/ MDS</p> <ul style="list-style-type: none"> • U dzieci od 1. miesiąca życia oraz przed 19. r.ż. z AML lub MDS zalecane jest podawanie flukonazolu 6-12 mg/kg/dzień (maksymalnie 400 mg/dzień) dożylnie lub doustnie podczas trwania neutropenii związanej z chemioterapią (silna rekomendacja, średniej jakości dowody). • U dzieci od 13. r.ż. z AML lub MDS sugerowane jest stosowanie pozakonazolu w dawce 200 mg 3 x dziennie jako alternatywy dla flukonazolu w centrach, w których występuje duże lokalne ryzyko infekcji pleśniami lub w przypadku braku dostępu do flukonazolu (słaba rekomendacja, średniej jakości dowody). <p>Dzieci z nowotworem złośliwym, które nie przechodzą HSCT oraz nie występuje u nich AML lub MDS, u których spodziewany czas trwania neutropenii przekracza 7 dni</p> <ul style="list-style-type: none"> • Panel ekspertów sugeruje, aby leki stanowiące profilaktykę przeciwgrzybiczą nie były rutynowo podawane pacjentom z tej grupy (słaba rekomendacja, średniej jakości dowody). <p><i>Źródło finansowania: brak informacji</i></p>

HSCT: przeszczep hematopoetycznych komórek szpiku (*hematopoietic stem cell transplant*); GVHD: choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (*graft-versus-host-disease*); AML: ostra białaczka szpikowa (*acute myeloid leukemia*); MDS: (zespół mielodysplastyczny *myelodysplastic syndrome*)

6.1. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W dniu 30.06.2016 r. analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie rekomendacji z zakresu finansowania ze środków publicznych leku Noxafil (pozakonazol) w zakresie wnioskowanych wskazań. Wyszukiwaniem objęto strony internetowe następujących agencji i organizacji:

- 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,
- AWMSG – All Wales Medicines Strategy Group,
- IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
- SBU – Swedish Agency for Health Technology Assessment and Assessment of Social Services
- NCPE – National Centre for Pharmacoeconomics
- KCE – Belgian Health Care Knowledge Centre
- SÚKL – State Institute for Drug Control
- TLV – Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket

Podczas wyszukiwania zastosowano słowa kluczowe obejmujące zarówno nazwę produktu leczniczego, jak i substancji czynnej. Nie odnaleziono żadnych rekomendacji refundacyjnych odnoszących się do finansowania przedmiotowego leku we wnioskowanym wskazaniu i w populacji pediatrycznej. Jedna rekomendacja kanadyjskiego CEDAC 2008 zarekomendowała negatywnie umieszczenie leku Spriaftil (pozakonazol 40 mg/ml) na liście leków refundowanych we wskazaniu obejmującym m.in. profilaktykę zakażeń grzybami z rodzaju: *Aspergillus* i *Candida* u pacjentów, u których występuje wysokie ryzyko rozwoju tych infekcji, tj.: pacjentów z przedłużającą się neutropenią lub biorców HSCT. Szczegóły opisano w tabeli poniżej.

Tabela 6. Rekomendacje refundacyjne dla substancji czynnej pozakonazol

Organizacja, rok	Wskazanie/Decyzja	Treść i uzasadnienie
CEDAC 2008	Negatywna	<p>Rok: 2008</p> <p><u>Zalecenie:</u> CEDAC rekomenduje nie umieszczanie pozakonazolu na liście leków refundowanych.</p> <p><u>Opis:</u> Pozakonazol jest zarejestrowany do stosowania u pacjentów od 13. roku życia i starszych we wskazaniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Profilaktyka zakażeń <i>Aspergillus</i> i <i>Candida</i> u pacjentów, u których występuje wysokie ryzyko rozwoju tych infekcji, tj.: pacjentów z przedłużającą się neutropenią lub biorców HSCT; • Leczenie inwazyjnej aspergilozy i pacjentów opornych na amfoterycynę B lub itraconazol, lub pacjentów z nietolerancją na powyższe leki; • Leczenie kandydoz jamy ustnej. <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Dla pierwszego wskazania: Pozakonazol jest bardziej efektywny niż flukonazol w zmniejszeniu incydentów proven/probable inwazyjnego zakażenia szczepami <i>Aspergillus</i> u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka z ciężką neutropenią. Nie jest to działanie niespodziewane biorąc pod uwagę brak aktywności flukonazolu wobec <i>Aspergillus</i>. Istnieją niewystarczające dowody porównujące pozakonazol z innymi, tańszymi lekami przeciwgrzybiczymi, aktywnymi wobec szczepów <i>Aspergillus</i>.</p>

7. Wskazanie dowodów naukowych

7.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Agencja przeprowadziła wyszukiwanie w bazach medycznych: Medline via Pubmed, Embase via Ovid oraz Cochrane Library w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania pozakonazolu w leczeniu zakażeń przeciwgrzybiczych w przebiegu ostrej białaczki limfoblastycznej wysokiego ryzyka lub nawrotów ostrej białaczki limfoblastycznej lub szpikowej u dzieci poniżej 18 roku życia. Przy wyszukiwaniu i selekcji publikacji do włączenia kierowano się następującymi kryteriami:

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

Interwencja: pozakonazol stosowany doustnie w monoterapii.

Komparator: dowolny.

Punkty końcowe: nie ograniczono.

Typ badań: przeglądy systematyczne (z metaanalizą lub bez), badania pierwotne z grupą kontrolną, badania bez grupy kontrolnej typu pre-test/post-test dostępne w postaci publikacji pełnotekstowych.

Inne: publikacje w języku angielskim lub polskim.

Z uwagi na ogólny zapis wskazania *off-label*², wykonanie przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych w populacji docelowej nie stanowiło kryterium włączenia ani wykluczenia podczas selekcji publikacji do oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania pozakonazolu.

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 17 maja 2016 roku. Zastosowane w bazach strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 11. *Załączniki*.

7.2. Wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa

Odnaleziono jedno badanie spełniające kryteria włączenia do oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania pozakonazolu w populacji pediatrycznej z ostrą białaczką limfoblastyczną w grupie wysokiego ryzyka, nawrotową białaczką limfoblastyczną lub szpikową u dzieci < 18 r.ż.

Odnaleziono także 3 dodatkowe badania, które nie spełniały w pełni kryteriów włączenia do niniejszej analizy w zakresie ocenianej populacji (populacja z ostrą lub limfoblastyczną białaczką w grupie pozakonazolu stanowiła tylko ok. 25%) i celu badania/komparatora (brak komparatora oraz brak rozdzielnych wyników dla grupy chorych otrzymujących pozakonazol i worykonazol), jednakże zdecydowano o przedstawieniu wyników dotyczących oceny profilu bezpieczeństwa stosowania leków z grupy azoli (rozd. 7.3 Bezpieczeństwo stosowania na podstawie dodatkowych badań).

Tabela 7. zawiera charakterystykę włączonych badań pierwotnych.

² 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.

Tabela 7. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Ocena skuteczności i bezpieczeństwa			
<p>Döring 2015</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> MSD Sharp & Dohme GmbH, Germany, autorzy badania nie zgłosili konfliktu interesów</p>	<p>Badanie 1-ośrodkowe, retrospektywne, nierandomizowane.</p> <p><u>Interwencja:</u> doustne leki przeciwgrzybicze</p> <ul style="list-style-type: none"> • flukonazol (1 x 5 mg na kg/mc; dawka max 1 x 400 mg/dzień), • itraconazol (2 x 5 mg na kg/mc; dawka max 2 x 200 mg/dzień), • pozakonazol (3 x 4 mg na kg/mc; dawka max 3 x 200 mg/dzień), <p>stosowane w ramach profilaktyki w fazie intensywnej chemioterapii indukcyjnej, chemioterapii konsolidacyjnej, chemioterapii reindukcyjnej lub podczas neutropenii z powodu choroby podstawowej.</p> <p>Profilaktykę p/grzybiczą rozpoczęto 24 godziny po zakończonym cyklu chemioterapii.</p> <p>Mediana okresu obserwacji</p> <ul style="list-style-type: none"> • flukonazol 135 dni (47–212 dni) • itraconazol 104 dni (47–186 dni), • pozakonazol 107 (28–236 dni). <p>Mediana czasu leczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • flukonazol 116 dni (25–189 dni), • itraconazol 85 dni (23–164 dni), • pozakonazol 86 (286–214 dni). 	<p><u>Kryteria włączenia:</u> Populacja pediatryczna ze zdiagnozowaną neutropenią (l. neutrofili < 500/μL; > 5 dni) podczas stosowania profilaktyki p/grzybiczej.</p> <p>Populacja pacjentów z grupy wysokiego ryzyka z 1 z następujących chorób: AML (ostra białaczka szpikowa), ALL (ostra białaczka limfoblastyczna), nawrotowa ALL, ostra białaczka szpikowa (AML), choroba non-Hodgkin, choroba Hodgkina, kostniakomięsak, mięsak Ewinga, guz nowotworowy*.</p> <p><u>Wiek pacjentów:</u> średnia: 14 lat (1 – 17,5 lat)</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> N=93</p>	<p>W badaniu nie określono pierwszo- i drugorzędowych punktów końcowych. Podano jedynie cele określone jako I i II-rzędowe.</p> <p><u>Cel I-rzędowy, ocena:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • bezpieczeństwa, • wykonalności (<i>feasibility</i>), • skuteczności. <p><u>Cel II-rzędowy, ocena</u> częstości występowania zakażenia <i>Aspergillus</i> i <i>Candidia</i> lub inne.</p>
Ocena profilu bezpieczeństwa			
<p>Döring 2014</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> MSD Sharp & Dohme GmbH</p>	<p>Badanie jednoośrodkowe, obserwacyjne, prospektywne.</p> <p><u>Interwencje:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • itraconazol (2 x 5 mg/kg/dzień); • pozakonazol (3 x 4 mg/kg/dzień); • worykonazol (2 x 100 mg/dzień przy masie ciała < 40 kg; 2 x 200 mg/dzień przy masie ciała > 40 kg). <p>Pacjenci otrzymywali ponadto acyklowir, kotrimoksazol i penicylinę V.</p> <p>Mediana czasu leczenia (zakres):</p> <ul style="list-style-type: none"> • itraconazol: 120 dni (33–189 dni); • pozakonazol: 119 dni (30–181 dni); • worykonazol: 166 dni (44–182). <p>Okres obserwacji trwał od dnia przed rozpoczęciem leczenia do 2 tygodni po jego zakończeniu.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> Wiek < 18 lat; przebyty allo-HSCT; monoterapia itraconazolem, pozakonazolem lub worykonazolem.</p> <p><u>Wiek pacjentów:</u> zakres: 0,6 – 17,7 lat.</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 150;</p> <ul style="list-style-type: none"> • itraconazol: 50; • pozakonazol: 50; • worykonazol: 50. 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> Występowanie zakażeń grzybiczych.</p> <p><u>Pozostałe:</u> Ocena bezpieczeństwa.</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Döring 2012 <u>Źródło finansowania:</u> MSD Sharp & Dohme GmbH	Badanie jednoosrodkowe, obserwacyjne, retrospektywne. <u>Interwencja:</u> <ul style="list-style-type: none"> • pozakonazol 5 mg/kg 2 x /dzień; • pozakonazol 4 mg/kg 3x /dzień. Mediana czasu leczenia (zakres): 127 dni (12–188 dni). Okres obserwacji trwał od rozpoczęcia leczenia do jego zakończenia.	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> • wiek < 12 lat; • przebyty HSCT; • monoterapia pozakonazolem. <u>Wiek pacjentów:</u> mediana (zakres): 6,0 lat (0,7 – 11,5).	<u>Pierwszorzędowy:</u> Występowanie zakażeń grzybiczych. <u>Pozostałe:</u> Ocena bezpieczeństwa.
Yunus 2014 <u>Źródło finansowania:</u> University Children's Hospital Münster	Badanie jednoosrodkowe, retrospektywne. <u>Interwencje:</u> <ul style="list-style-type: none"> • pozakonazol 200 mg 3x/dzień • worykonazol 200 mg 2x/dzień Średni czas stosowania profilaktyki przeciwgrzybiczej podczas pojedynczej serii chemioterapii: 19,3 dni Okres obserwacji trwał 5 lat.	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Wiek ≤18 lat • Pierwsza diagnoza lub pierwsza odnowa ostrej białaczki lub chłoniaka • leczenie chemioterapią indukującą remisję, konsolidującą lub reindukującą remisję Pacjenci, którzy w planach mieli być poddani allo-HSCT mogli być włączeni do badania, do momentu rozpoczęcia postępowania przygotowującego do przeszczepu. <u>Kryteria włączenia do grupy objętej oceną bezpieczeństwa terapii:</u> <ul style="list-style-type: none"> • rozpoznanie: AML (ostra białaczka szpikowa) lub RAL (nawrotowa ostra białaczka, ang. <i>refractory acute leukemia</i>) • wysokie ryzyko IFI (inwazyjne zakażenia grzybicze) <u>Wiek pacjentów:</u> Mediana (zakres): 9 lat (10 m-cy – 17 lat).	<u>Pierwszorzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> • wprowadzenie i postępowanie zgodnie z standardową procedurą postępowania pierwotnej profilaktyki. Inne: <ul style="list-style-type: none"> • częstość występowania przypadków infekcji IFI z przełamania • bezpieczeństwo i tolerancja stosowania leków azolowych w profilaktyce przeciwgrzybiczej kontrola poprawności strategii postępowania w zapobieganiu IFI w University Children's Hospital Münster

* populacja badana z ostrą białaczką limfoblastyczną, nawrotową ostrą białaczką limfoblastyczną lub nawrotową ostrą białaczką szpikową stanowiła ponad 50% osób badanych w każdej z grup.

Döring 2015

Wyniki dotyczące skuteczności

Współczynnik wystąpienia inwazyjnego zakażenia grzybiczego z przełamania.

Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy w ocenie wystąpienia inwazyjnego zakażenia grzybiczego z przełamania, między analizowanymi grupami.

Tabela 8. Wyniki dotyczące wystąpienia inwazyjnego zakażenia grzybiczego z przełamania, porównanie pozakonazol vs flukonazol vs itraconazol (Döring 2015)

Punkt końcowy	n/N (%)			Wartość p
	Pozakonazol	Flukonazol	Itraconazol	
Wystąpienie inwazyjnego zakażenia grzybiczego z przełamania ogółem	1/30 (3,33)*	2/31 (6,45)*	3/32 (9,38)*	0,63

Punkt końcowy	n/N (%)			Wartość p
	Pozakonazol	Flukonazol	Itrakonazol	
Potwierdzone wystąpienie inwazyjnego zakażenia aspergilozą	1/30 (3,33)*	1/31 (3,23)*	1/32 (3,13)*	0,99
Prawdopodobne wystąpienie inwazyjnego zakażenia aspergilozą	0/30 (0,00)*	1/31 (3,23)*	2/32 (6,25)*	0,38

* obliczenia Agencji

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa

a) Śmiertelność

W publikacji Döring 2015 podano informację, iż w trakcie obserwacji zmarło 7 z 93 pacjentów (9,7%). Żaden zgon nie był związany z wystąpieniem inwazyjnego zakażenia grzybiczego (4 zgony w wyniku nawrotu pierwotnej choroby, 2 z powodu sepsy, 1 w wyniku niewydolności serca po chemioterapii).

b) Neutropenia

W badaniu nie przeprowadzono analizy statystycznej wyników.

Stwierdzono, że liczba okresów wystąpienia przedłużającej się neutropenii (definiowanej, jako liczba neutrofilii utrzymująca się na poziomie poniżej 500/ μ L, powyżej 5 dni) była zbliżona we wszystkich analizowanych grupach.

Tabela 9. Wyniki dotyczące neutropenii, porównanie pozakonazolu vs flukonazolu vs itrakonazolu (Döring 2015)

Punkt końcowy	Pozakonazol		Flukonazol		Itrakonazol	
	n/N (zakres)					
Liczba okresów wystąpienia przedłużającej się neutropenii	2/30 (1-6)		2/31 (1-7)		2/32 (1-6)	
Punkt końcowy	Mediana (zakres)	Średnia	Mediana (zakres)	Średnia	Mediana (zakres)	Średnia
Czas wystąpienia przedłużającej się neutropenii [dzień]	7 (5-214)	17,4 \pm 11,4	9 (6-78)	12,6 \pm 6,1	7 (5-47)	8,9 \pm 3,2

c) Zdarzenia niepożądane

Analiza statystyczna nie wykazała IS różnicy pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem.

Autorzy badania stwierdzili, że zdarzenia niepożądane prawdopodobnie związane z przyjmowaniem leków przeciwgrzybiczych obserwowano u 3 pacjentów w grupie pozakonazolu, 5 pacjentów w grupie flukonazolu i u 4 w grupie itrakonazolu. Z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych odpowiednio 3, 3 i 4 pacjentów, wycofało się z dalszego udziału w badaniu.

Tabela 10. Wyniki dotyczące wystąpienia zdarzeń niepożądanych, porównanie pozakonazolu vs flukonazolu vs itrakonazolu (Döring 2015)

Punkt końcowy	n/N (%)			Wartość p
	Pozakonazol	Flukonazol	Itrakonazol	
Zdarzenia niepożądane ogółem (AE)	3/30 (10,0)	4/31 (12,9)	5/32 (15,6)	0,80
Gorączka	0/30 (0,0)	0/31 (0,0)	1/32 (3,1)	0,38
Ból głowy	0/30 (0,0)	1/31 (3,2)	0/32 (0,0)	0,36
Nudności	1/30 (3,3)	1/31 (3,2)	1/32 (3,1)	0,99
Biegunka	0/30 (0,0)	2/31 (6,5)	1/32 (3,1)	0,36
Wysypka	0/30 (0,0)	0/31 (0,0)	1/32 (3,1)	0,38
Ból brzuszny	2/30 (6,7)	0/31 (0,0)	1/32 (3,1)	0,34

d) Hepatotoksyczność i nefrotoksyczność – badania biochemiczne krwi

Hepatotoksyczność

Analiza danych wykazała, że w każdej z grup pacjentów przyjmujących pozakonazol, flukonazol czy itraconazol doszło do wzrostu:

- aktywności enzymu aminotransferazy alaninowej (ALT);
- aktywności enzymu aminotransferazy asparaginianowej (AST);

pomiędzy wartością podstawową a maksymalną, a wyniki były istotne statystycznie (z wyjątkiem grupy itraconazolu w ocenie AST). Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w żadnej z grup w ocenie poziomu bilirubiny między wartością wyjściową a maksymalną.

Nie wykazano także IS różnicy w ocenie ww. parametrów pomiędzy analizowanymi grupami.

Nefrotoksyczność

Analiza danych wykazała, że w żadnej z grup pacjentów przyjmujących pozakonazol, flukonazol czy itraconazol nie doszło do istotnie statystycznej zmiany stężenia kreatyniny i poziomu potasu pomiędzy wartością podstawową a maksymalną.

Nie wykazano także IS różnicy w ocenie ww. parametrów pomiędzy analizowanymi grupami.

Wyniki porównujące grupy pacjentów przyjmujących pozakonazol vs flukonazol vs itraconazol przedstawiono w tabeli.

Tabela 11. Wyniki dotyczące oceny parametrów biochemicznych, porównanie pozakonazol vs flukonazol vs itraconazol (Döring 2015)

Punkt końcowy		n/N (%)			Wartość p
		Pozakonazol	Flukonazol	Itraconazol	
Parametry biochemiczne	Poziom ALT > 1,5 x 39 U/L	3/30 (10,0)	8/31 (25,8)	7/32 (21,8)	0,27
	Poziom ALT > 2,5 x 39 U/L	5/30 (16,7)	4/31 (12,9)	4/32 (12,5)	0,87
	Poziom AST > 1,5 x 39 U/L	5/30 (16,7)	4/31 (12,9)	2/32 (6,6)	0,44
	Poziom AST > 2,5 x 39 U/L	1/30 (3,3)	3/31 (9,7)	3/32 (9,4)	0,57
	Wzrost wartości bilirubiny całkowitej > 1,5 x 1,1 mg/dl	2/30 (6,7)	1/31 (3,2)	2/32 (6,3)	0,81
	Wzrost wartości bilirubiny całkowitej > 2,5 x 1,1 mg/dl	0/30 (0,0)	0/31 (0,0)	0/32 (0,0)	1,0
	Wzrost wartości bilirubiny bezpośredniej > 1,5 x 0,3 mg/dl	2/30 (6,7)	2/31 (6,5)	3/32 (9,4)	0,89
	Wzrost wartości bilirubiny bezpośredniej > 2,5 x 0,3 mg/dl	1/30 (3,3)	0/31 (0,0)	3/32 (9,4)	0,12
	Wzrost stężenia kreatyniny > 1,5 x 0,3 mg/dl	1/30 (3,3)	1/31 (3,2)	0/32 (0,0)	0,59
	Wzrost stężenia kreatyniny > 2,5 x 0,3 mg/dl	0/30 (0,0)	0/31 (0,0)	0/32 (0,0)	1,0
	Spadek stężenia potasu < 3,4 mmol/L	2/30 (6,7)	2/31 (6,5)	3/32 (9,4)	0,87
	Spadek stężenia potasu < 2,4 mmol/L	0/30 (0,0)	0/31 (0,0)	0/32 (0,0)	1,0

7.3. Bezpieczeństwo stosowania na podstawie dodatkowych badań pierwotnych

Döring 2014

Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w zakresie oceny częstości występowania zdarzeń niepożądanych w analizowanych grupach.

Natomiast analiza statystyczna wykazała istotne statystycznie różnice w ocenie 4 parametrów biochemicznych na korzyść pozakonazolu względem itrakonazolu i worykonazolu.

Tabela 12. Wyniki analizy bezpieczeństwa pozakonazol vs itrakonazol vs worykonazol

Badanie	Punkt końcowy	n/N (%)			Wartość p
		Pozakonazol	Itrakonazol	Worykonazol	
Zdarzenia niepożądane prawdopodobnie związane z leczeniem					
Döring 2014	AEs związane z leczeniem ogółem	4/50 (8)	6/50 (12)	7/50 (14)	0,629
	Gorączka	0/50 (0)	1/50 (2)	0/50 (0)	0,365
	Nudności	3/50 (6)	2/50 (4)	2/50 (4)	0,861
	Wymioty	1/50 (2)	1/50 (2)	0/50 (0)	0,602
	Biegunka	0/50 (0)	0/50 (0)	1/50 (2)	0,365
	Wykwit	0/50 (0)	2/50 (4)	0/50 (0)	0,132
	Fotosensytyzacja skóry	0/50 (0)	0/50 (0)	2/50 (4)	0,132
	Potliwość	0/50 (0)	0/50 (0)	2/50 (4)	0,132
Parametry biochemiczne					
Döring 2014	Poziom ALT > 1,5 x górna granica normy	8/50 (16)	17/50 (34)	7/50 (14)	0,027
	Poziom ALT > 2,5 x górna granica normy	9/50 (18)	4/50 (8)	3/50 (6)	0,114
	Poziom AST > 1,5 x górna granica normy	8/50 (16)	13/50 (26)	10/50 (20)	0,462
	Poziom AST > 2,5 x górna granica normy	5/50 (10)	2/50 (4)	2/50 (4)	0,345
	Poziom potasu < 3,4 mmol/l	3/50 (6)	22/50 (44)	18/50 (36)	< 0,0001
	Poziom potasu < 2,4 mmol/l	0/50 (0)	1/50 (2)	1/50 (2)	0,602
	Poziom wapnia < 2,0 mmol/l	2/50 (4)	6/50 (12)	11/50 (22)	0,025
	Poziom wapnia < 1,8 mmol/l	0/50 (0)	2/50 (4)	3/50 (6)	0,235
	Poziom forforanu < 1,1 mmol/l	10/50 (20)	11/50 (22)	11/50 (22)	0,961
	Poziom forforanu < 0,8 mmol/l	1/50 (2)	3/50 (6)	10/50 (20)	0,005
	Poziom wodorowęglanów < 21 mmol/l	10/50 (20)	11/50 (22)	17/50 (34)	0,220

Badanie	Punkt końcowy	n/N (%)			Wartość p
		Pozakonazol	Itrakonazol	Worykonazol	
	Poziom wodorowęglanów < 18 mmol/l	0/50 (0)	1/50 (2)	0/50 (0)	0,365

Döring 2012

W badaniu Döring 2012 bez grupy kontrolnej wykazano, że u około 8% chorych wystąpiły zdarzenia niepożądane prawdopodobnie związane z leczeniem, u 5% pacjentów były to nudności.

Tabela 13. Wyniki analizy bezpieczeństwa pozakonazolu

Badanie	Punkt końcowy	n/N (%)
Zdarzenia niepożądane prawdopodobnie związane z leczeniem		
Döring 2012	AEs związane z leczeniem ogółem	5/60 (8,3)
	Gorączka	0/60 (0,0)
	Świąd	1/60 (1,7)
	Nudności	3/60 (5,0)
	Wymioty	1/60 (1,7)
Parametry biochemiczne		
Döring 2012	Poziom ALT > 2 x górna granica normy	10/60 (16,7)
	Poziom ALT > 3 x górna granica normy	9/60 (15,0)
	Poziom AST > 2 x górna granica normy	1/60 (1,7)
	Poziom AST > 3 x górna granica normy	0/60 (0,0)
	Poziom całkowitej bilirubiny > 2 x górna granica normy	0/60 (0,0)
	Poziom całkowitej bilirubiny > 3 x górna granica normy	0/60 (0,0)
	Poziom bilirubiny związanej > 2 x górna granica normy	2/60 (3,4)
	Poziom bilirubiny związanej > 3 x górna granica normy	0/60 (0,0)

Yunus 2014

Ocena bezpieczeństwa stosowania pozakonazolu i worykonazolu w profilaktyce przeciwgrzybiczej u pacjentów z ostrą białaczką szpikową i powracającą ostrą białaczką, u których stwierdzono wysokie ryzyko wystąpienia IFI została przeprowadzona w oparciu o wyniki badań czynności wątroby, przeprowadzonych przed, w trakcie i pod koniec leczenia oraz zaobserwowanych działań niepożądanych, które nie były obecne przed rozpoczęciem leczenia i ustąpiły po jego zaprzestaniu.

Analiza statystyczna wykazała wzrost stężenia aminotransferaz wątrobowych w 36% przypadków i wzrost stężenia bilirubiny w surowicy u 12,3% w trakcie stosowania leków p/grzybiczych (stopień ciężkości I i II). Zaistniałe zmiany przypisano stosowaniu azoli. Ocena tych samych parametrów pod koniec trwania terapii wykazała podniesiony poziom aminotransferaz wątrobowych w 18,4% przypadków, a podniesiony poziom bilirubiny w 3% przypadków. 8,3% wyników oznaczeń poziomu aminotransferaz kwalifikowało się do stopnia III.

Średni poziom bilirubiny we krwi był pod koniec leczenia znacząco niższy ($p < 0,001$), a średnie stężenia aminotransferaz: asparaginianowej i alaninowej nie różniły się od ich stężeń przed rozpoczęciem leczenia. Inne zaobserwowane efekty uboczne stosowania pozakonazolu, to wysypka skórna w 2/130 przypadków, a podczas stosowania worykonazolu: rumień fototoksyczny (6/130) i światłowstręt (2/130). Podczas trzech serii chemioterapii (2,3%), leczenie przerwano ze względu na zmiany skórne, które przypisano działaniu azoli.

Informacje o bezpieczeństwie na podstawie ChPL Noxafil

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego u dzieci i młodzieży poniżej 18. roku życia.

Niemniej jednak w ChPL Noxafil wskazuje się na prawdopodobnie zbliżony profil bezpieczeństwa do występującego u pacjentów ≥ 18 lat (wnioski wyciągnięto na podstawie wyników badania dotyczącego inwazyjnych zakażeń grzybiczych u 16 pacjentów w wieku 8–17 lat, których leczono pozakonazolem w postaci zawiesiny doustnej dawką 800 mg/dobę). Wnioski te zostały potwierdzone w badaniu przeprowadzonym na dwunastu pacjentach w wieku 13–17 lat, którzy otrzymywali pozakonazol w postaci zawiesiny doustnej 600 mg/dobę w profilaktyce inwazyjnych zakażeń grzybiczych. Wskazano wówczas na podobny profil bezpieczeństwa u pacjentów < 18 lat względem profilu bezpieczeństwa obserwowanego u dorosłych.

Źródło: ChPL Noxafil (data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu ChPL: 2016-06-09)

http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000610/WC500037784.pdf

7.3.1. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania ocenianej technologii

Na podstawie wyników z 1 badania przeprowadzonego na populacji pediatrycznej można zauważyć, że pozakonazol nie różni się od innych leków z grupy azoli w ocenie skuteczności ich stosowania. Profil bezpieczeństwa był także zbliżony w tych grupach leków, z niewielką przewagą pozakonazolu w ocenie parametrów biochemicznych. Należy także wskazać, że zarówno w wyniku stosowania pozakonazolu jak i fukonazolu doszło do wzrostu poziomu ALT i AST względem wartości wyjściowych (działanie hepatotoksyczne). Jednak nie odnaleziono informacji odnośnie ustąpienia hepatotoksyczności po zakończeniu terapii.

W opinii Agencji, z uwagi na ograniczone dane z badań klinicznych, nie został jeszcze dobrze poznany stosunek korzyści ze stosowania leku Noxafil do ryzyka stosowania wśród populacji pediatrycznej.

8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2016 r. poz. 27), lek Noxafil jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach chemioterapii we wskazaniach:

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

Powyzsza kategoria dostępności refundacyjnej warunkuje poziom odpłatności. W świetle zapisów Ustawy o refundacji (art. 14 ust. 1 pkt 1), poziom odpłatności leków stosowanych w leczeniu nowotworów złośliwych określony jest jako: *lek wydawany bezpłatnie* [Dz. U. z 2015 r., poz. 345].

Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 14. Poziom refundacji leku Noxafil w ramach chemioterapii

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Posaconazolum							
Noxafil, zawiesina doustna, 40 mg/ml,	105 ml	5909990335244	2539,47	2666,44	2666,44	bezpłatny	0

8.2. Analiza wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce zestawiono na podstawie danych przekazanych przez DGL. Kwota refundacji leku Noxafil w 2015 r. na rzecz dzieci wyniosła 1 875 040,28 PLN. Natomiast zgodnie z komunikatem DGL dotyczącym wartości wykonanych świadczeń dla substancji czynnych w programach terapeutycznych i chemioterapii w 2015 r. lek Noxafil zrefundowano za łączną kwotę 11 110 861,92 PLN. Z powyższego wynika, iż koszt refundacji wnioskowanej technologii na rzecz dzieci stanowi ok. 6% całkowitych kosztów poniesionych na refundację tego leku w ramach chemioterapii.

Tabela 15 Kwota refundacji leku Noxafil stosowanego w populacji pediatrycznej w ramach chemioterapii

Rok	2014 (okres od maja do grudnia)	2015	2016 (okres od stycznia do maja)
Kwota refundacji (PLN)	838 775,37	1 875 040,28	671 364,26

Uśredniony na podstawie powyższych danych 12-miesięczny koszt refundacji leku Nexafir wyniósł ok. 1,62 mln zł. Podobnych wydatków można prawdopodobnie spodziewać się w przypadku dalszej refundacji tego preparatu w kolejnych latach.

9. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot zlecenia MZ

Przedmiotem zlecenia MZ była ocena zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leku Noxafil (posaconazolium) we wskazaniach innych niż wymienione w ChPL: ostra białaczka limfoblastyczna wysokiego ryzyka, nawrót ostrej białaczki limfoblastycznej, nawrót ostrej białaczki szpikowej u dzieci poniżej 18 r.ż., na podstawie zlecenia MZ z dnia 04.04.2016 r. pismem znak PLA.4600.218.2016.1.ISU, zgodnie z podstawą prawną: art. 31n.

Problem zdrowotny

Inwazyjna choroba grzybicza (ang. *invasive fungal disease* – IFD) jest jednym z najpoważniejszych powikłań infekcyjnych i przyczyn śmierci u pacjentów z nowotworami hematologicznymi, ciężkimi zaburzeniami odporności i poddawanych przeszczepieniu komórek krwiotwórczych.

Z przeprowadzonych obserwacji w polskich pediatrycznych ośrodkach transplantacyjnych w latach 2012-2013, IFI u dzieci po allo-HSCT stwierdzono u 27,3% osób. W przypadku auto-HSCT, IFI wystąpiło u 17,1% pacjentów. Wśród dzieci, u których zastosowano terapię w postaci allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT), inwazyjne zakażenia grzybicze występowały najczęściej u pacjentów z ostrą białaczką szpikową (44,7%) lub ostrą białaczką limfoblastyczną (31,3%).

Zgodnie z przedstawionymi rekomendacjami stosowane są 4 grupy leków: polieni (amfoterycyna B), azole (flukonazol, itraconazol, worykonazol, pozakonazol), echinokandyny (kaspofungina, mykafungina, anidulafungina) i antymetabolity (flucytozyna).

Zgodnie z rekomendacjami dotyczącymi populacji pacjentów pediatrycznych substancja czynna pozakonazol jest wskazana w profilaktyce zakażeń grzybiczych jedynie u dzieci w wieku 13 lat lub starszych.

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

Przeprowadzony przez analityków Agencji przegląd dostępnych dowodów naukowych w głównych bazach informacji medycznej (EMBASE, MEDLINE i Cochrane), pozwolił zidentyfikować łącznie 117 abstraktów.

Analiza skuteczności przeprowadzona została w oparciu o 1 pierwotne doniesienie naukowe, natomiast ocena profilu bezpieczeństwa stosowania o 3 dodatkowe badania kliniczne.

Na podstawie wyników z 1 badania przeprowadzonego na populacji pediatrycznej można zauważyć, że pozakonazol nie różni się od innych leków z grupy azoli w ocenie skuteczności ich stosowania. Profil bezpieczeństwa był także zbliżony w tych grupach leków, z niewielką przewagą pozakonazolu w ocenie parametrów biochemicznych. Należy także wskazać, że zarówno w wyniku stosowania pozakonazolu, jak i fukonazolu, doszło do wzrostu poziomu ALT i AST względem wartości wyjściowych (działanie hepatotoksyczne). Jednak nie odnaleziono informacji odnośnie ustąpienia hepatotoksyczności po zakończeniu terapii.

W opinii Agencji nie jest jeszcze dobrze poznany stosunek korzyści ze stosowania leku Noxafil do ryzyka związanego z jego stosowaniem w populacji pediatrycznej.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2016 r. poz. 27), przedmiotowa substancja jest obecnie finansowana ze środków publicznych w ocenianym wskazaniu off-label w ramach katalogu chemioterapii. W związku z powyższą kategorią dostępności refundacyjnej, poziom odpłatności leków określony jest jako: *lek wydawany bezpłatnie*.

Zgodnie z ww. Obwieszczeniem MZ, UCZ leku Noxafil wynosi 2 539,47 zł.

Zgodnie z komunikatem DGL dotyczącym wartości wykonanych świadczeń dla substancji czynnych w programach terapeutycznych i chemioterapii w 2015 r. lek Noxafil zrefundowano za łączną kwotę 11 110 861,92 PLN. Kwota refundacji leku Noxafil na rzecz dzieci w 2015 r. według danych przekazanych przez DGL wyniosła 1 875 040,28 PLN, czyli stanowi ok. 6% całkowitych kosztów poniesionych na refundację tego leku w ramach chemioterapii. Dalsze finansowanie leku Naxofil ze środków publicznych będzie się najprawdopodobniej wiązało z podobnymi kosztami jego refundacji w ramach chemioterapii w kolejnych latach.

10. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

Krzakowski 2015	Krzakowski M, Potemski P, Warzocha K, et.al., Onkologia kliniczna, Via Medica, Gdańsk 2015
Szczekliak 2014	Gajewski P, pod red. nauk., Interna Szczeklika - podręcznik chorób wewnętrznych, Medycyna Praktyczna, Kraków 2014
Szczekliak 2015	Gajewski P.(red.) i wsp., Choroby nerek i dróg moczowych w: Interna Szczeklika, Medycyna Praktyczna, Kraków 2015
Kubicka 2008	Perek D, Choroby nowotworowe i Kowalewska-kantecka B, w Kubicka K, Kawalec W, PediatriaPediatria, 2008
Styczyński 2014	Styczyński J, Leczenie zakażeń u dzieci ze schorzeniami onkohematologicznymi, Postępy Nauk Medycznych, t. XXVII, nr 4, 2014
Kaławak 2014	Kaławak K, Profilaktyka zakażeń grzybiczych u dzieci poddawanych transplantacjom komórek hematopoetycznych, Acta haematologica polonica 45 (2014) 354 – 359
Chybicka 2008	Chybicka A., Sawicz-Birkowska K., Onkologia i hematologia dziecięca, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa, 2008, str. 979, 1027, 1033-1037
Chybicka 2011	Chybicka A, Nowe strategie leczenia grzybic inwazyjnych u dzieci, Zakażenia, 3/2011, http://www.zakazenia.org.pl/index.php?okno=7&id=931&art_type=11
Döring 2015	Döring M, Eikemeier M, Cabanillas Stanchi KM, Antifungal prophylaxis with posaconazole vs. fluconazole or itraconazole in pediatric patients with neutropenia, Eur J Clin Microbiol Infect Dis (2015) 34:1189–1200
Döring 2014	Döring M, Blume O, Haufe S., Comparison of itraconazole, voriconazole, and posaconazole as oral antifungal prophylaxis in pediatric patients following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, Eur J Clin Microbiol Infect Dis (2014) 33:629–638
Döring 2012	Döring M, Müller C, Johann PD, Analysis of posaconazole as oral antifungal prophylaxis in pediatric patients under 12 years of age following allogeneic stem cell transplantation BMC Infectious Diseases 2012, 12:263
Yunus 2014	Yunus S, Pieper S, Kolve H, Azole-based chemoprophylaxis of invasive fungal infections in paediatric patients with acute leukaemia: an internal audit, J Antimicrob Chemother 2014; 69: 815–820

Rekomendacje kliniczne i finansowe

NCCN 2016	Baden LR, Swaminathan S, Blouin G, et.al., NCCN Guidelines Version 2.2016, Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections
IDSA 2010	Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KE, Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America, Clinical Infectious Diseases 2011;52(4):e56–e93
BCSH 2010	Prentice AG, Glasmacher A, Hobson RP, Guidelines on the management of invasive fungal infection during therapy for haematological malignancy British Committee for Standards in Haematology, marzec 2010
ECIL-4 2014	Groll AH, Castagnola E, Cesaro S, et. al., Fourth European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-4): guidelines for diagnosis, prevention, and treatment of invasive fungal diseases in paediatric patients with cancer or allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation, Lancet Oncol 2014; 15: e327–40
CCBD 2014	Science M, Robinson PD, MacDonald T, Rassekh, SR, Dupuis LL and Sung L. Guideline for Primary Antifungal Prophylaxis for Pediatric Patients with Cancer or Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. C17 Council. Edmonton, Alberta, Canada. 2014
CEDAC 2008	CEDAC Final Recommendation on Reconsideration and Reason for Recommendation – Posaconazole (Sprifil – Schering-Plough Canada Inc.) CEDAC Meeting – October 17, 2007, CEDAC Reconsideration – January 23, 2008, Notice of CEDAC Final Recommendation – January 30, 2008

Pozostałe publikacje

ChPL Noxafil	Charakterystyka Produktu Leczniczego (<i>ostatnia aktualizacja 09.06.2016</i>)
--------------	--

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#12	leukaemia, lymphocytic.af.	1
#13	leukaemia, lymphoid.af.	3
#14	leukaemia,lymphatic.af.	1
#15	leukemia, lymphocytic.af.	351
#16	leukemia, lymphoid.af.	57
#17	leukemia,lymphatic.af.	183
#18	lymphatic leukaemia.af.	360
#19	lymphoblastic leukaemia.af.	4817
#20	lymphoblastic leukemia.af.	45637
#21	lymphocyte leukaemia.af.	91
#22	lymphocyte leukemia.af.	916
#23	lymphocytic leukaemia.af.	3842
#24	lymphocytic leukaemia p388f.af.	0
#25	lymphocytic leukemia.af.	27678
#26	lymphocytic leukemia p388f.af.	0
#27	lymphoid leukaemia.af.	304
#28	lymphoid leukemia.af.	1833
#29	lympholeukaemia.af.	3
#30	lympholeukemia.af.	77
#31	6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30	79177
#32	exp myeloid leukemia/	63004
#33	myeloid leukemia.af.	72705
#34	granulocytic leukaemia.af.	121
#35	granulocytic leukemia.af.	48404
#36	leukaemia, granulocytic.af.	3
#37	leukaemia, myeloblastic.af.	1
#38	leukaemia, myeloid.af.	14
#39	leukaemia, myeloid, aggressive-phase.af.	0
#40	leukaemia, myeloid, chronic-phase.af.	0
#41	leukaemia, myeloid, philadelphia-negative.af.	0
#42	leukaemia, myeloid, philadelphia-positive.af.	0
#43	leukemia, granulocytic.af.	17
#44	leukemia, myeloblastic.af.	15
#45	leukemia, myeloid.af.	852
#46	leukemia, myeloid, aggressive-phase.af.	0
#47	leukemia, myeloid, chronic-phase.af.	11
#48	leukemia, myeloid, philadelphia-negative.af.	0
#49	leukemia, myeloid, philadelphia-positive.af.	0
#50	myeloblastic leukaemia.af.	402
#51	myeloblastic leukemia.af.	10667
#52	myelocytic leukaemia.af.	155
#53	myelocytic leukemia.af.	1456
#54	myelocytomatosis.af.	237
#55	myelogenic leukaemia.af.	11
#56	myelogenic leukemia.af.	57
#57	myelogenous leukaemia.af.	1260
#58	myelogenous leukemia.af.	13335
#59	myeloid leukaemia.af.	7773
#60	myeloid leukaemia, congenital.af.	0
#61	myeloid leukaemoid reaction.af.	2
#62	myeloid leukemia, congenital.af.	2
#63	myeloid leukemoid reaction.af.	5
#64	myeloleukaemia.af.	2
#65	myeloleukemia.af.	89
#66	myelomonoblastic leukaemia.af.	5
#67	myelomonoblastic leukemia.af.	31
#68	myelosis.af.	112
#69	neutrophil leukaemia.af.	1
#70	neutrophil leukemia.af.	2
#71	promyeloblastic leukaemia.af.	2
#72	promyeloblastic leukemia.af.	12
#73	32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43 or 44 or 45 or 46 or 47 or 48 or 49 or 50 or 51 or 52 or 53 or 54 or 55 or 56 or 57 or 58 or 59 or 60 or 61 or 62 or 63 or 64 or 65 or 66 or 67 or 68 or 69 or 70 or 71 or 72	111644
#74	31 and 73	17710
#75	1 or 2 or 3 or 4 or 5	5706
#76	74 and 75	97

Tabela 18. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 17.05.2016 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	posaconazole	118
#2	SCH-56592	4
#3	SCH 56592	4
#4	Noxafil	0
#5	#1 or #2 or #3 or #4	118
#6	leukemia	8059
#7	#5 and #6	27

Diagram metodologii dotyczącej włączania badań

