



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Wydział Oceny Technologii Medycznych

Noxafil, posaconazolum we wskazaniach off-label

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

Raport nr: OT.434.35.2016

Data ukończenia: 13 lipca 2016 r.

Wykaz skrótów

AAAAI	American Allergy, Asthma and Immunology
ACAAI	American College of Allergy, Asthma and Immunology
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AIAT	aminotransferaza alaninowa
allo-HSCT	allogeniczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych (allogeneic hematopoietic stem cell transplantation)
AML	ostra białaczka szpikowa (acute myeloid leukemia)
ASBMT	American Society for Blood and Marrow
AspAT	asparaginowa
auto-HSCT	autologiczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych (autologic hematopoietic stem cell transplantation)
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BCSH	British Committee for Standards in Haematology
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CCBD	Children's Cancer & Blood Disorders
CEDAC	Canadian Expert Drug Advisory Committee
CGD	przewlekła choroba ziarniniakowa (chronic granulomatous disease)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CYP51	lanosterol
DGL	Departament Gospodarki Lekami
ECIL	European Conference on Infections in Leukaemia
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
ESMID	European Society of Clinical Microbiology
FDA	Agencja Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
FLU	flukonazol
GGTP	gammaglutamylotranspeptydaza
GSHO	German Society for Haematology and Oncology
GVHD	choroba przeszczep-przeciwko-gospodarzowi (graft versus host disease)
HAS	Haute Autorité de Santé
HPLC	wysokosprawna chromatografia cieczowa
HSCT	przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych (hematopoietic stem cell transplantation)
IDSA	Infectious Diseases Society of America
IFD	inwazyjne choroby grzybicze (invasive fungal diseases)
IFI	inwazyjne zakażenia grzybicze (invasive fungal infections)
IP CZD	Instytut "Pomnik - Centrum Zdrowia Dziecka"
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITC	itakonazol
iv	dożylnie (intravenous)
JCAAI	Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology
KCE	Health Care Knowledge Centre

L-AMB	liposomalna amfoterycyna B
MDS	zespół mielodysplastyczny (myelodysplastic syndrome)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
OS	ogólne przeżycie (overall survival)
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
p	poziom ufności
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PChZ	pierwotna choroba ziarniniakowa
PNO	pierwotne niedobory odporności
po	doustnie (per os)
POZ	pozakonazol
PTAC	Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee
RD	różnica ryzyka (risk difference)
RP	Rada Przejrzystości
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
SBU	Swedish Agency for Health Technology Assessment and Assessment of Social Services
SCT	przeszczep komórek macierzystych
SMC	Scottish Medicines Consortium
SÚKL	State Institute for Drug Control
TDM	monitorowanie stężeń terapeutycznych leku (therapeutic drug monitoring)
TLV	Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket
WAS	zespół Wiskotta-Aldricha (Wiskott-Aldrich syndrome)
WHIM	zespół złożonego niedoboru odporności (warts-hypogammaglobulinemia-infections-myleokathexis syndrome)
vSAA	bardzo ciężka postać niedokrwistości aplastycznej (very severe aplastic anemia)
ZN	zdarzenia niepożądane

Spis treści

1. Podstawowe informacje o zleceniu	5
2. Problem decyzyjny	6
3. Problem zdrowotny	7
3.1. Problem zdrowotny.....	7
3.2. Liczebność populacji wnioskowanej.....	12
4. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne	13
4.1. Charakterystyka wnioskowanych technologii.....	13
4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą	14
4.3. Alternatywne technologie medyczne.....	16
5. Opinie ekspertów.....	19
6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	21
7. Wskazanie dowodów naukowych.....	31
7.2. Skuteczność praktyczna i kliniczna	31
7.3. Bezpieczeństwo stosowania	39
8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	41
8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	41
8.2. Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce	41
9. Podsumowanie	43
10. Piśmiennictwo	46
11. Załączniki	48
11.1. Wcześniejsze opracowania Agencji	48
11.2. Strategie wyszukiwania publikacji	48

1. Podstawowe informacje o zleceniu

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

2016-04-05
PLA.4600.207.2016.1.ISU

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej:

Noxafil w części wskazań pozarejstryjnych, znajdujących się w obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2016 r., załącznik A1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym:

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

Typ zlecenia: art. 31n ust. 5 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. 2015 r., poz. 581 z późn. zm.) – realizacja innych zadań zleconych przez ministra właściwego do spraw zdrowia

- 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:

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

2. Problem decyzyjny

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 01.04.2016 r. pismem znak PLA.4600.207.2016.1.ISU Minister Zdrowia przekazał AOTMiT zlecenie dotyczące przygotowywania materiałów analitycznych odnośnie zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leków zawierających substancje czynne we wskazaniu innym niż wymienione w ChPL. Zgodnie z powyższym zleceniem Agencja dokonała identyfikacji leków spełniających powyższe kryteria. W ramach niniejszego opracowania dokonano oceny leku Noxafil (pozakonazol) we wskazaniach:

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

Preparat Noxafil znajduje się w „Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych” i jest finansowany w ramach grupy limitowej: „112.0, Leki przeciwgrzybicze do stosowania ogólnego - pochodne triazolu – posaconazol”.

Preparat Noxafil jest finansowany ze środków publicznych w ramach refundacji aptecznej¹:

- we wskazaniach zarejestrowanych: zapobieganie inwazyjnym zakażeniom grzybiczym u pacjentów po przeszczepieniu szpiku (HSCT), którzy otrzymują duże dawki leków immunosupresyjnych z powodu choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi i u których jest duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych;
- we wskazaniach pozarejestrowanych:
 - przewlekła choroba ziarniniakowa charakteryzująca się wysoką częstością grzybiczych zakażeń narządowych;
 - zespół mielodysplastyczny (MDS) u dzieci poniżej 18 r.ż. przygotowywanych do przeszczepienia komórek krwiotwórczych;
 - stan po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych u dzieci poniżej 18 r.ż. - wtórna profilaktyka przeciwgrzybicza, ukierunkowana na wcześniej występujące zakażenia grzybicze, do czasu stabilnego wszczepienia i zakończenia leczenia immunosupresyjnego.

Źródło: Obwieszczenie MZ z dnia 29 czerwca 2016 r.

Powyższa technologia medyczna w ww. wskazaniach pozarejestrowanych była oceniana przez Radę Przejrzystości (ORP: 221/2014 z dnia 28 lipca 2014). 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 neutropenię i u których jest duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych (AOTM-OT-4350-1/2014).

¹ Ponadto lek Noxafil znajduje się w katalogu chemioterapii: 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: 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” oraz 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”.

3. Problem zdrowotny

3.1. Problem zdrowotny

Inwazyjne zakażenia grzybicze:

- w przebiegu przewlekłej choroby ziarniakowej,
- u dzieci poniżej 18 r.ż. z MDS przygotowywanych do przeszczepienia komórek krwiotwórczych;
- u dzieci poniżej 18 r.ż. po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych w ramach wtórnej profilaktyki przeciwgrzybiczej, ukierunkowanej na wcześniej występujące zakażenia grzybicze, do czasu stabilnego wszczepienia i zakończenia leczenia immunosupresyjnego.

Definicja

Przewlekła choroba ziarniniakowa

Przewlekła choroba ziarniniakowa (ang. *chronic granulomatous disease*, CGD) to jedna z najcięższych postaci uszkodzenia czynności neutrofilów. CGD jest grupą zaburzeń wynikających z braku wytwarzania wysokich stężeń, toksycznych, reaktywnych cząsteczek rodników tlenowych podczas „wybuchu tlenowego” towarzyszącemu aktywacji fagocytów. Charakteryzuje się obniżeniem metabolizmu tlenowego oraz brakiem skuteczności w zabijaniu gronkowców i grzybów. Przewlekła choroba ziarniniakowa jest dziedziczona recesywnie w sprzężeniu z chromosomem X bądź autosomalnie. W CGD dochodzi do częstych powikłań w postaci lokalnego powiększenia węzłów chłonnych, hepatosplenomegalii, ropni wątroby oraz zapalenia szpiku (*osteomyelitis*). W zakażonych organach stwierdza się obecność rozsianych ropni o etiologii *Staphylococcus aureus*, grzybiczej lub pałeczek Gram-ujemnych oraz nieserowaciejące ziarniniaki z komórek olbrzymich.

[Źródło: Senatorski 2009].

Zespół mielodysplastyczny

Zespół mielodysplastyczny (ang. *myelodysplastic syndrome*, MDS) to heterogenna grupa chorób o charakterze klonalnym, nowotworowym. Charakterystyczne dla nich są: nieefektywna hematopoeza oraz zmiany dysplastyczne komórek szpiku i krwi obwodowej z powodu niezdolności tych niedojrzałych komórek do prawidłowego wzrostu i rozwoju.

[Źródło: Szczekliak 2015].

Przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych

Przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. *hematopoietic stem cell transplantation*, HSCT) umożliwia wyleczenie lub zwiększa jego szanse w przypadku wielu chorób nowotworowych oraz jest stosowane przy pierwotnej lub wtórnej niewydolności szpiku. Procedura HSCT cechuje się dużym zróżnicowaniem, w zależności od typu dawcy, źródła wykorzystywanych komórek macierzystych oraz rodzaju postępowania przygotowawczego.

[Źródło: Giebel 2013].

Grzybice inwazyjne

W trakcie CGD, jak również w wyniku procedur przygotowawczych do przeszczepienia komórek krwiotwórczych oraz po wykonaniu HSCT, dochodzi do znacznego obniżenia poziomu odporności pacjenta. Stanowi to czynniki ryzyka głębokich zakażeń grzybiczych. Układowe zakażenia wywołane przez grzyby są obecnie jednym z największych zagrożeń dla ww. pacjentów.

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*.

W trakcie przygotowań jak i po HSCT występuje duże ryzyko zakażeń o różnej etiologii. W okresie do wszczepu dominują infekcje bakteryjne, Gram(+) i Gram(-), grzybicze (*Candida*, *Aspergillus*) i wirusem opryszczki zwykłej. Później często dochodzi do zakażeń patogenami oportunistycznymi (np. wirusem cytomegalii, Ebsteina-Barr, grzybami *Aspergillus*, *Cryptococcus*, *Pneumocytis jiroveci* oraz bakteriami otoczkowymi). Na każdym etapie (zwłaszcza w ciągu pierwszych 100 dni po HSCT) konieczne jest dokładne monitorowanie zakażeń i niezwłoczne włączanie odpowiedniego leczenia.

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 trakcie przygotowań jak i po HSCT. Obejmuje zmiany w płucach, którym towarzyszą nacieki, może mieć też postać wielonarządową. Choroba może rozwijać się błyskawicznie i kończyć zgonem.
- Kryptokokoza wywołwana 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 dotyka tylko osoby o obniżonej odporności, rzadko dzieci. Rozpoczyna się w płucach, ale często rozsiewa się na inne narządy.

[Źródło: Szczekliak 2015, Giebel 2013, Kubicka 2008, Raport nr: OT.434.16.2016]

Klasyfikacja inwazyjnych zakażeń grzybiczych (ang. *invasive fungal infections*, IFI) lub, jak ostatnio zaleca się je określać, inwazyjnych chorób grzybiczych (ang. *invasive fungal diseases*, IFD) 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, Raport nr: OT.434.16.2016]

Epidemiologia

Przewlekła choroba ziarniniakowa

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

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

[Źródło: Szczeklik 2013, Szałowska 2012, Olczak-Kowalczyk 2006]

Zespół mielodysplastyczny

Zapadalność roczna w Europie wynosi 4-5/100 000. Mediana zachorowań wynosi 65-75 lat. Mężczyźni chorują ~2 razy częściej niż kobiety. Zespoły mielodysplastyczne są bardzo rzadkie wśród dzieci.

[Źródło: Szczeklik 2015]

Przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych

W związku z ilością wskazań w których możliwe jest zastosowanie powyższej procedury terapeutycznej, nie jest możliwe wiarygodne oszacowanie wielkości populacji. HSCT można zastosować w trakcie terapii:

- chorób nowotworowych:
 - ostra białaczka szpikowa;
 - ostra białaczka limfoblastyczna;
 - przewlekła białaczka szpikowa;
 - chłoniak Hodgkina;
 - chłoniaki nieziarnicze o agresywnym przebiegu;
 - szpiczak mnogi;
 - zespoły mielodysplastyczne;
 - guzy zarodkowe odporne na leczenie lub nawrotowe;
- innych wskazań hematologicznych:
 - ciężka postać anemii aplastycznej;
 - nocna napadowa hemoglobinuria;
 - mielofibroza (samoistne zwłóknienie szpiku);
 - talasemia;
 - ciężka postać niedokrwistości sierpowatokrwinkowej;
- wybranych chorób autoimmunologicznych;
- niektórych wad wrodzonych.

[Źródło: Szczeklik 2015, Giebel 2013, Senatorski 2009]

Zakażenia grzybicze

Inwazyjne zakażenia grzybicze są jednym z podstawowych objawów CGD. Występują również jako powikłanie chemioterapii i HSCT. W populacji pediatrycznej występują z częstością ok. 5% i w ostatnich latach wykazują 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.

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.

[Źródło: Kałwak 2014; Styczyński 2014, Chybicka 2008, Raport nr: OT.434.16.2016]

Rokowanie

Zakażenia grzybicze

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, Raport nr: OT.434.16.2016].

Leczenie

Zakażenia grzybicze

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 (siarczany 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; Katwak ,2014, Chybicka 2011, Raport nr: OT.434.16.2016]

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, Raport nr: OT.434.16.2016]

3.2. Liczebność populacji wnioskowanej

W otrzymanej przez Agencję opinii ekspert kliniczny wskazał, iż oceniany preparat może być stosowany u około 40 pacjentów rocznie. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 1. Wskazane przez eksperta technologie stosowane obecnie w ocenianym wskazaniu

Ekspert	Opinia eksperta
Dr n. med. Małgorzata Pac Konsultant województwi w dziedzinie immunologii klinicznej	Roczna liczebność populacji obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być stosowana.
	<i>Rocznie pozakonazol może być stosowany u 20-30 chorych z przewlekłą chorobą ziarniniakową. Należy pamiętać o chorych z innymi niedoborami odporności predysponującymi do ciężkich zakażeń grzybiczych, u których również są wskazania do profilaktyki pozakonazolem. Liczbę chorych z innymi niedoborami szacunkowo można określić na 5-10 rocznie</i>
	Roczna liczebność populacji, w której wnioskowana technologia medyczna jest obecnie stosowana.
	<i>W chwili obecnej pozakonazol stosowany jest profilaktycznie u około 10-14 dorosłych oraz 3-4 dzieci z przewlekłą chorobą ziarniniakową; ponadto kilkoro dzieci z ciężkim złożonym niedoborem odporności po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych również otrzymuje profilaktycznie pozakonazol (informacje własne – IP CZD).</i>

4. Interwencja oceniana 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 podstawowe informacje dotyczące pozakonazolu.

Tabela 2. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Noxafil (posakonazol)	
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	posakonazol
Wnioskowane wskazanie	<ul style="list-style-type: none"> przewlekła choroba ziarniakowa charakteryzująca się wysoką częstością grzybiczych zakażeń narządowych; zespół mielodysplastyczny (MDS) u dzieci poniżej 18 r.ż. przygotowywanych do przeszczepienia komórek krwiotwórczych; stan po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych u dzieci poniżej 18 r.ż. - wtórna profilaktyka przeciwgrzybicza, ukierunkowana na wcześniej występujące zakażenia grzybicze, do czasu stabilnego wszczepienia i zakończenia leczenia immunosupresyjnego.
Wskazania zarejestrowane	<p>Noxafil, zawiesina doustna, jest wskazany w leczeniu następujących zakażeń grzybiczych u dorosłych:</p> <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 grzybniak 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 (GVHD) i u których jest duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	posakonazol 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 znajdują się w grupie wysokiego ryzyka wystąpienia tych zakażeń ze względu na ciężkie niedobory odporności, np. po przeszczepach HSCT z GVHD lub u osób z nowotworami układu krwiotwórczego o przedłużonej neutropenii po stosowanej chemioterapii oraz w leczeniu kandydozy jamy ustnej i gardła, w tym opornych na leczenie itraconazolem i/lub flukonazolem 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]

4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

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

We wskazaniach *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 (conazolum) w zakresie wskazań do stosowania i dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, wśród których znalazły się wskazania:

- zespół mielodysplastyczny (MDS) u pacjentów <18 r.ż. przygotowywanych do przeszczepienia komórek krwiotwórczych;
- u pacjentów <18 r.ż. w przewlekłej chorobie ziarniniakowej (D71) charakteryzującej się wysoką częstością grzybiczych zakażeń narządowych;
- wtórna profilaktyka przeciwgrzybicza po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych u pacjentów <18 r.ż., ukierunkowana na wcześniej występujące zakażenia grzybicze, do czasu stabilnego wszczepienia i zakończenia leczenia immunosupresyjnego;

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 aspergillozą 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. 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 itrakonazolu, 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>Opinia RP 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 przewlekłej chorobie ziarniniakowej (D71) charakteryzującej się wysoką częstością grzybiczych zakażeń narządowych, • jako lek dostępny na receptę we wskazaniu: we wtórnej profilaktyce przeciwgrzybiczej po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych u pacjentów <18 r.ż., ukierunkowanej na wcześniej występujące zakażenia grzybicze, do czasu stabilnego wszczepienia i zakończenia leczenia immunosupresyjnego, • pacjenci <18 r.ż. z ostrą białaczką limfoblastyczną wysokiego ryzyka, z nawrotem ostrej białaczki limfoblastycznej lub ostrej białaczki szpikowej. 	<p>Opinia pozytywna</p>
Pozostałe oceny		
<p>Opinia RP 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 RP nr 88/2014 z dnia 24 marca 2014 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 79/2014 z dnia 24 marca 2014 r.</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 RP nr 89/2014 z dnia 24 marca 2014 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 80/2014 z dnia 24 marca 2014 r.</p>	<p>Ocena leku Noxafil (pozakonazol) 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 otrzymanej przez Agencję opinii, ekspert wskazał, iż obecnie w Polsce u większości pacjentów jest stosowany itraconazol. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 4. Wskazane przez eksperta technologie stosowane obecnie w ocenianym wskazaniu

Ekspert	Opinia eksperta
<p>Dr n. med. Małgorzata Pac Konsultant wojewódzki w dziedzinie immunologii klinicznej</p>	<p><i>Aktualnie w Polsce u większości dzieci z niedoborami odporności w profilaktyce zakażeń grzybiczych stosuje się itraconazol. U chorych z przewlekłą chorobą ziarniniakową oraz u chorych po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych od kilku lat sukcesywnie włączany jest pozakonazol. Jednak zasadne wydaje się poszerzenie wskazań do refundacji pozakonazolu również dla innych niedoborów odporności, predysponujących do inwazyjnych zakażeń grzybiczych (zespół hiper-IgE, GATA2, STAT1).</i></p>

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, 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 5).

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 przewlekłą chorobą ziarniniakową, po przeszczepie allo-HSCT, ostrą białaczką szpikową (AML), nawrotową ostrą białaczką, ostrą białaczką limfoblastyczną wysokiego ryzyka. 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.

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 5. Porównanie wskazań – leki przeciwgrzybicze – pochodne triazoli

Grupa leków	Wskazanie zarejestrowane	Off - label	Refundacja	
			Katalog	Off - label
<p>flukonazol</p>	<p>W leczeniu następujących zakażeń u dorosłych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kryptokokowe zapalenie opon mózgowych; • kokcydiodomikoza; • inwazyjne kandydozy • drożdżakowe zakażenia błon śluzowych, w tym zakażenia gardła, przełyku, występowanie drożdżaków w moczu oraz przewlekłe drożdżakowe zakażenia skóry i błon śluzowych; • przewlekłe zanikowe drożdżakowe zapalenie jamy ustnej (związane ze stosowaniem protez zębowych), jeśli higiena jamy ustnej lub leczenie miejscowe są niewystarczające; 	<p>Brak</p>	<p>Leki dostępne na receptę</p>	<p>Brak</p>

Grupa leków	Wskazanie zarejestrowane	Off - label	Refundacja	
			Katalog	Off - label
	<ul style="list-style-type: none"> • drożdżycza pochwy, ostra lub nawracająca, gdy leczenie miejscowe jest niewystarczające; • drożdżakowe zapalenie żołądki, gdy leczenie miejscowe jest niewystarczające; • grzybice skóry, w tym stóp, tułowia, podudzi, łupież psty, zakażenia drożdżakowe skóry właściwej, gdy zalecane jest podjęcie leczenia ogólnoustrojowego; • grzybica paznokci (onychomikoza), gdy uzna się, że inne leki są nieodpowiednie <p>W zapobieganiu następującym zakażeniom u dorosłych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nawroty kryptokokowego zapalenia opon mózgowych u pacjentów z podwyższonym ryzykiem nawrotów; • nawroty drożdżakowego zapalenia błony śluzowej jamy ustnej, gardła i przełyku u pacjentów zakażonych HIV, u których jest zwiększone ryzyko nawrotów; • nawroty drożdżycy pochwy (4 lub więcej zakażeń w ciągu roku); • zakażenia grzybicze u pacjentów z przedłużającą się neutropenią (np. u pacjentów z nowotworami krwi, otrzymujących chemioterapię lub u pacjentów po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych <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. 			
ittrakonazol	<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 psty, kandydoza jamy ustnej, grzybicze zakażenie rogówki; grzybice paznokci, wywołane przez dermatofity i (lub) drożdżaki) • grzybice 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; ittrakonazol jest wskazany tylko wtedy, gdy leczenie pierwszego rzutu jest nieskuteczne, histoplazmoza, blastom koza, sporotrychoza, parakokcydioidom koza, 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>). 	Profilaktyka inwazyjnych zakażeń grzybiczych u pacjentów wysokiego ryzyka z zespołami przebiegającymi	Leki dostępne na receptę i w ramach chemioterapii	Leki dostępne na receptę



Grupa leków	Wskazanie zarejestrowane	Off - label	Refundacja	
			Katalog	Off - label
	<ul style="list-style-type: none">• Ciężkie zakażenia grzybicze wywołane przez <i>Scedosporium spp.</i> i <i>Fusarium spp.</i> Profilaktyka inwazyjnych zakażeń grzybiczych u pacjentów wysokiego ryzyka po allogenicznym przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych (HSCT)	z niedoborami odporności		

5. Opinie ekspertów

Agencja zwróciła się z prośbą o przekazanie stanowisk do ekspertów klinicznych odnośnie do dalszego finansowania przedmiotowych technologii medycznych. Do procedowania dopuszczono opinię 2 ekspertów. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 6. Opinie ankietowanych ekspertów klinicznych w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych substancji czynnej pozakonazol

Ekspert	Opinia eksperta
<p>Dr n. med. Małgorzata Pac Konsultant wojewódzki w dziedzinie immunologii klinicznej</p>	Argumenty za finansowaniem
	<p><i>Wnioskowana technologia powinna być finansowana ze środków publicznych dla chorych z pierwotnymi niedoborami odporności, obciążonych wysokim ryzykiem inwazyjnych zakażeń grzybiczych.</i></p> <p><i>U chorych z pierwotnymi niedoborami odporności, w tym przede wszystkim z przewlekłą chorobą ziarniniakową, ciężkimi złożonymi niedoborami odporności, złożonymi niedoborami odporności, zespołem hiper-IgE, ryzyko wystąpienia inwazyjnej grzybicy jest bardzo wysokie. Wynika ono z wrodzonego defektu odporności typu komórkowego (brak limfocytów T) oraz zaburzeń fagocytarnych, odpowiedzialnych za walkę z infekcjami grzybiczymi. Podobne ryzyko dotyczy dzieci i dorosłych poddawanych chemioterapii czy sterydoterapii z powodu białaczek, transplantacji macierzystych komórek krwiotwórczych czy narządowych. Międzynarodowe towarzystwa naukowe hematologiczne i transplantologiczne od lat rekomendują stosowanie leków przeciwgrzybiczych w profilaktyce. Należą do nich nowoczesne stosowane doustnie azole, takie jak pozakonazol i worykonazol. Choć są droższe niż standardowe azole (np. itraconazol), to w porównaniu z nimi znacznie obniżają ryzyko inwazyjnego zakażenia grzybiczego i jak wynika z analiz prowadzonych w m.in. w Niemczech, Francji czy Holandii stosowanie ich jest w efekcie tańsze niż podawanie leków starszej generacji. Miesięczny koszt profilaktyki tymi lekami wynosi u jednego pacjenta od kilkunastu do kilkudziesięciu tysięcy złotych. Jest jednak i tak co najmniej 10 razy niższy niż koszty leczenia IZG, które wynoszą setki tysięcy złotych i są porównywalne lub wyższe niż koszty przeszczepu szpiku</i></p>
	Argumenty przeciw finansowaniu
	Ekspert nie przedstawił
	Stanowisko własne eksperta
	<p><i>Pod opieką Kliniki Immunologii IP CZD pozostaje największa grupa chorych z pierwotnymi niedoborami odporności (PNO), w tym z pierwotną chorobą ziarniniakową (PChZ), w sposób szczególny predysponującą do inwazyjnych zakażeń grzybiczych. Od wielu lat stosuje się w tej grupie profilaktykę p/grzybiczą z dobrym efektem. Zastosowanie w postępowaniu profilaktycznym pozakonazolu wiąże się z szerokim spektrum działania oraz z dobrą tolerancją leku. Skutki braku lub nieodpowiedniej profilaktyki p/grzybiczej mogą prowadzić do inwazyjnej choroby grzybiczej, w tym do ciężkich zakażeń ośrodkowego układu nerwowego – przede wszystkim wywołanych przez Aspergillus, których leczenie jest bardzo kosztowne i źle rokujące. Profilaktyczne zastosowanie pozakonazolu może pozwolić na uniknięcie powikłań infekcyjnych, a w konsekwencji obniżyć koszty leczenia.</i></p>
	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w ocenianym wskazaniu
	Najtańszą profilaktyką jest itraconazol.
	Najskuteczniejsza technologia stosowana w Polsce w ocenianym wskazaniu
	<p><i>Obecnie najtańszym lekiem mającym zastosowanie w profilaktyce zakażeń grzybiczych jest itraconazol. Jednak część chorych, pomimo takiej profilaktyki rozwija inwazyjne zakażenia grzybicze, wymagające długotrwałego, znacznie kosztowniejszego leczenia (doświadczenia własne) oraz obciążonego wysokim ryzykiem zgonu.</i></p>
Technologia rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego	
<p><i>W chwili obecnej za najskuteczniejszą formę profilaktyki uważa się pozakonazol i worykonazol. Dobór leku odbywa się indywidualnie dla każdego chorego. Należy pamiętać o wysokim ryzyku wystąpienia zakażeń grzybiczych w przebiegu pierwotnych niedoborów odporności (przede wszystkim przewlekła choroba ziarniniakowa, ciężki złożony niedobór odporności, neutropenia ale także inne niedobory predysponujące do zakażeń grzybiczych) oraz różnej etiologii (Aspergillus, Candida, Mucour, Coccidioides, Fusarium). Podobne ryzyko powikłań grzybiczych obserwuje się we wtórnych zaburzeniach odporności – u chorych z ostrą białaczką szpikową i zespołem mielodysplastycznym, leczonych immunosupresyjnie., a także po transplantacji macierzystych komórek krwiotwórczych.</i></p>	

	<p> nie przekazała odpowiedzi na poszczególne pytania z przekazanego formularza lecz przedstawiła ogólną opinię, którą przedstawiono poniżej.</p> <p>Zgodnie z podstawowym zastosowaniem posaconazolu jest to lek przeciwgrzybiczy z podkreśleniem zakażeń <i>Aspergillus</i>. Zakażenia <i>Aspergillus</i> są przewlekłe, trudne do wyleczenia, co za tym idzie każdy lek, który pozwala na wyleczenie z aspergilozy jest cenny. Zakażenia grzybicze występują u dzieci i osób dorosłych z niedoborami odporności takimi jak: przewlekła choroba ziarniniakowa (CGD), zespół hyper IgM (typ 1 sprzężony z chromosomem X), zespół WHIM, zespół WAS (wariant neutropeniczny). Ponadto grupę osób zarażonych szczególnie na zakażenia grzybicze stanowią dzieci i osoby dorosłe z ciężkimi postaciami neutropenii/agranulocytozy.</p> <p>Grzybice jako powikłanie występują u osób poddanych procedurze przeszczepienia komórek macierzystych krwiotwórczych i następnej immunosupresji. W okresie około przeszczepowym zakażenie grzybicze jest jednym z głównych powodów zgonów tych pacjentów. Ponadto wskazaniem do stosowania intensywnego leczenia przeciwgrzybicznego jest choroba przeszczep przeciwko biorcy (GVHD).</p> <p>Leczenie inwazyjnej choroby grzybiczej (invasive fungal disease) we wszystkich powyżej wymienionych grupach pacjentów, zależnie od rodzaju patogenu wymaga stosowania dożylnie leków przeciwgrzybiczych w fazie ostrej, a następnie długotrwałej terapii podtrzymującej. W tej sytuacji postać doustna leków jest bardzo ważna bo zwiększa możliwość kontynuacji leczenia szpitalnego.</p> <p>Ze względu na kompleksowość leczenia np. w ciężkich neutropeniach, niedoborach odporności leczenie zakażeń grzybiczych powinno być refundowane jako składnik wielomiesięcznej złożonej terapii.</p>
---	---

6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W związku z ograniczeniami czasowymi oraz kadrowymi, na potrzeby niniejszego raportu nie przeprowadzono oddzielnego wyszukiwania rekomendacji i wytycznych klinicznych. Poniżej przedstawiono opisy rekomendacji odnalezionych podczas prac nad wcześniejszymi opracowaniami Agencji dotyczącymi profilaktyki i leczenia zakażeń grzybiczych preparatem Noxafil:

- raport nr: OT.434.16.2016 – „Noxafil (posaconazolum) we wskazaniach: ostra białaczka limfoblastyczna wysokiego ryzyka, nawrót ostrej białaczki limfoblastycznej, nawrót ostrej białaczki szpikowej u dzieci poniżej 18 r.ż.”;
- raport nr AOTMiT-BOR-434-10/2015 – „Noxafil (posaconazolum) w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych”;
- raport nr: AOTM-OT-4350-1/2014 – „Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie ceny urzędowej leku Noxafil (pozakonazol) we wskazaniu: zapobieganie inwazyjnym zakażeniom grzybiczym u pacjentów po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych z chorobą przeszczep przeciw gospodarzowi”;
- raport nr: AOTM-OT-4352-1/2014 – „Wniosek o objęcie refundacją leku Noxafil (pozakonazol) we wskazaniu: zapobieganie inwazyjnym zakażeniom grzybiczym u pacjentów z ostrą białaczką szpikową lub zespołem mielodysplastycznym otrzymujących chemioterapię mogącą powodować długotrwałą neutropenię i u których jest duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych”;

W opracowaniu uwzględniono 10 rekomendacji:

- opracowania bez wyodrębnienia zaleceń dla populacji pediatrycznej: NCCN 2016, ESCMID 2012, IDSA 2010, BCSH 2010, ASBMT 2009, GSHO 2009, Slawin 2008, Bonilla 2005;
- opracowania z wytycznymi dla populacji pediatrycznej: ECIL-4 2014, CCBD 2014.

Podsumowanie rekomendacji

Przewlekła choroba ziarniniakowa

W odnalezionej rekomendacji (Bonilla 2005) dotyczącej pierwotnych niedoborów odporności (w tym przewlekłej choroby ziarniniakowej) nie było bezpośrednich odniesień do pozakonazolu. W ogólnym komentarzu wskazano iż: „*Profilaktyka przeciwgrzybicza z podaniem itraconazolu (100 mg/dzień do 50 kg m.c., następnie: 200 mg/dzień) ogranicza infekcje spowodowane Aspergillus spp.*”

Zespół mielodysplastyczny (MDS) u dzieci poniżej 18 r.ż.

Większość odnalezionych rekomendacji klinicznych nie odnosi się bezpośrednio do populacji pediatrycznej z MDS. Jest to prawdopodobnie spowodowane bardzo rzadkim występowaniem tego zespołu chorobowego u osób poniżej 18 r.ż. Jedynie w rekomendacji CCBD 2014 przedstawiono zalecenia dotyczące pierwotnej profilaktyki przeciwgrzybiczej u pacjentów pediatrycznych z m.in. MDS:

- 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;
- **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).**

W rekomendacjach i wytycznych klinicznych dotyczących populacji mieszanej (NCCN 2016, IDSA 2010, GSHO 2009) pozakonazol jest wymieniany jako jedna z opcji w zapobieganiu i leczeniu grzybic:

- pacjenci z AML/MDS (z neutropenią) – **rekomendowane jest rozważenie zastosowania pozakonazolu**, worykonazolu, flukonazolu oraz amfoterycyny B. Terapię należy stosować do ustąpienia neutropenii (NCCN 2016);

- przeciwko inwazyjnym infekcjom *Aspergillus* 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** (IDSA 2010);
- **pozakonazol (w dawce 600 mg/dzień) jest rekomendowany w profilaktyce inwazyjnych zakażeń grzybiczych oraz towarzyszącej umieralności** u pacjentów z AML/MDS lub u pacjentów poddanych allo-HSCT z GVHD (GSHO 2009);
- profilaktyka z zastosowaniem **pozakonazolu (w dawce 600 mg/dzień) jest rekomendowana do stosowania u pacjentów z AML/MDS, u których wystąpiła neutropenia wywołana chemioterapią** (GSHO 2009).

Profilaktyka wtórna u dzieci poniżej 18 r.ż. po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych

W żadnej z odnalezionych rekomendacji i wytycznych klinicznych nie odnaleziono zaleceń odnoszących się do pozakonazolu w populacji zgodnej z wnioskowaną: „*wtórna profilaktyka przeciwgrzybicza, ukierunkowana na wcześniej występujące zakażenia grzybicze, do czasu stabilnego wszczepienia i zakończenia leczenia immunosupresyjnego*”. Ogólne wytyczne dotyczące wtórnej profilaktyki przeciwgrzybiczej w populacji pediatrycznej przedstawiono w rekomendacji ECIL-4 2014:

- **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.**

Dodatkowo w części rekomendacji i wytycznych klinicznych dotyczących populacji mieszanej przedstawiono zalecenia dotyczące stosowania profilaktyki wtórnej:

- zdaniem członków NCCN wtórna profilaktyka zakażeń grzybiczych u pacjentów z przewlekłą kandydozą lub IFI powinna być prowadzona z pomocą odpowiedniego leku w po kolejnych cyklach chemioterapii lub HSCT. Profilaktyka wtórna z pomocą preparatu przeciwpleśniowego jest zalecana w trakcie całej długości trwania leczenia immunosupresyjnego (NCCN 2016);
- wtórna profilaktyka może być efektywna u pacjentów, którzy wcześniej przebyli potwierdzony IFI (BCSH 2010);

W pozostałych rekomendacji i wytycznych klinicznych autorzy nie przedstawili oddzielnych zaleceń dla profilaktyki wtórnej. Jednoznaczne zalecenia za stosowaniem pozakonazolu dotyczą jego stosowania u pacjentów po przeszczepie z chorobą GVHD.

Dodatkowo w rekomendacji NCCN 2016 przedstawiono ogólne zalecenia dotyczące stosowania ocenianej substancji.

W ramach profilaktyki zalecane jest stosowanie pozakonazolu w dawce (NCCN 2016):

- doustnie tabletką 300 mg dwa razy pierwszego dnia, a następnie 300 mg doustnie raz dziennie;
- dożylnie 300 mg co 12 godzin pierwszego dnia, a następnie 300 mg dożylnie raz dziennie;
- 200 mg roztworu doustnego trzy razy dziennie.

Spektrum działania pozakonazolu obejmuje (NCCN 2016):

- jest skuteczny w ramach profilaktyki u pacjentów z neutropenią spowodowaną MDS i ALL oraz u pacjentów z GVHD po HSCT;

- skuteczny w leczeniu zakażeń *Candidia*, *Aspergillus sp*, niektórych *Zygomycetes sp* oraz części rzadkich pleśni;
- skuteczny w leczeniu grzybów dimorficznych i *C. neoformans*.

Komentarze/ostrzeżenia dotyczące pozakonazolu (NCCN 2016):

- oceniony jako leczenie nawrotowych infekcji w poważnych inwazyjnych zakażeniach grzybiczych (brak zatwierdzenia przez FDA);
- ograniczona ilość danych na temat użycia pozakonazolu w I linii leczenia inwazyjnych zakażeń bakteryjnych;
- lek w postaci płynnej powinien być podawany razem z posiłkiem lub węglowodanowym napojem o odczynie kwaśnym;
- w przypadku braku możliwości podania leku z posiłkiem lub węglowodanowym napojem o odczynie kwaśnym należy rozważyć inną terapię;
- inhibitory pompy protonowej obniżają stężenie leku w postaci roztworu doustnego w osoczu.

Szczegółowe zalecenia z opisanych rekomendacji i wytycznych klinicznych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 7. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wnioskowanych wskazaniach

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Populacja pediatryczna		
Europa	ECIL-4 2014 <i>European Conference Infections Leukaemia</i> <i>on in</i>	<p>Rekomendacje dotyczące diagnostyki, zapobiegania i leczenia inwazyjnego zakażenia grzybiczego w populacji pediatrycznej z nowotworem lub <u>po allo-HSCT</u>:</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 - TDM</i>) 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"> • <u>Badania wskazują, iż ryzyko nawrotu IFI wynosi 30-50%.</u> • 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. • <u>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).</u> <p>Leczenie empiryczne</p>

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		<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 nieznanej 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 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), mykofungina (bez oceny). • 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

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		<p>postawienia diagnozy do uzyskania poprawy w zakresie GVHD (słaba rekomendacja, niskiej jakości dowody).</p> <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 auto-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>
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 <u>po auto-HSCT</u> z zapaleniem błony śluzowej – rekomendowane jest rozważenie flukonazolu* (1) oraz mykafunginy (1), terapię należy stosować do ustąpienia neutropenii, <u>auto-HSCT</u> bez zapalenia błony śluzowej – rekomendowane jest rozważenie braku profilaktyki (2B), pacjenci <u>po allo-HSCT</u> (z neutropenią) – rekomendowane jest rozważenie zastosowania flukonazolu* (1), mykafunginy (1), worykonazolu* (2B), <u>pozakonazolu*</u> (2B) lub amfoterycyny B (2B). Terapię należy kontynuować podczas trwania neutropenii, przynajmniej do 75. dnia po transplantacji pacjenci z AML/MDS (z neutropenią) – rekomendowane jest rozważenie zastosowania <u>pozakonazolu*</u> (1), worykonazolu* (2B), flukonazolu (2B) oraz amfoterycyny B (2B). Terapię należy stosować do ustąpienia neutropenii. pacjenci z ALL – rekomendowane jest do rozważenia podanie flukonazolu* lub mykafunginy, amfoterycyny B (2B) do czasu ustąpienia neutropenii. <p>W ramach profilaktyki zalecane jest stosowanie pozakonazolu w dawce (2A):</p> <ul style="list-style-type: none"> doustnie tabletką 300 mg dwa razy pierwszego dnia, a następnie 300 mg doustnie raz dziennie; dożylnie 300 mg co 12 godzin pierwszego dnia, a następnie 300 mg dożylnie raz dziennie; 200 mg roztworu doustnego trzy razy dziennie. <p>Spektrum działania pozakonazolu obejmuje (2A):</p> <ul style="list-style-type: none"> jest skuteczny w ramach profilaktyki u pacjentów z neutropenią spowodowaną MDS i ALL oraz u pacjentów z GVHD po HSCT; skuteczny w leczeniu zakażeń <i>Candidia</i>, <i>Aspergillus sp</i>, niektórych <i>Zygomycetes sp</i> oraz części rzadkich pleśni. Skuteczny w leczeniu grzybów dimorficznych i <i>C. neoformans</i>. <p>Komentarze/ostrzeżenia dotyczące pozakonazolu:</p>

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		<ul style="list-style-type: none"> • Oceniony jako leczenie nawrotowych infekcji w poważnych inwazyjnych zakażeniach grzybiczych (brak zatwierdzenia przez FDA); • Ograniczona ilość danych na temat użycia pozakonazolu w I linii leczenia inwazyjnych zakażeń bakteryjnych; • Lek w postaci płynnej powinien być podawany razem z posiłkiem lub węglowodanowym napojem o odczynie kwaśnym; • W przypadku braku możliwości podania leku z posiłkiem lub węglowodanowym napojem o odczynie kwaśnym należy rozważyć inną terapię; • Inhibitory pompy protonowej obniżają stężenie leku w postaci roztworu doustnego w osoczu. <p>Profilaktyka wtórna</p> <p>Zdaniem członków NCCN wtórna profilaktyka zakażeń grzybiczych u pacjentów z przewlekłą kandydozą lub IFI powinna być prowadzona z pomocą odpowiedniego leku w po kolejnych cyklach chemioterapii lub HSCT. Profilaktyka wtórna z pomocą preparatu przeciwpleśniowego jest zalecana w trakcie całej długości trwania leczenia immunosupresyjnego.</p> <p>Legenda:</p> <p>1 – rekomendacja na podstawie dowodów wysokiej jakości, jednolita zgoda wśród członków NCCN,</p> <p>2A - rekomendacja na podstawie dowodów niższej jakości, ogólny konsensus wśród członków NCCN</p> <p>2B – rekomendacja na podstawie dowodów niższej jakości, konsensus wśród członków NCCN</p> <p>* itrakonazol, 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).</p> <p><i>Źródło finansowania: brak informacji</i></p>
Europa	ESCMID 2012 <i>European Society of Clinical Microbiology</i>	<p>Profilaktyka zakażeń grzybami z rodzaju <i>Candida</i> u pacjentów po allo-HSCT z GVHD oraz chorych z ciężką i długotrwałą neutropenią spowodowaną leczeniem za pomocą chemioterapii:</p> <p>Pozakonazol rekomendowany jest w obu analizowanych wskazaniach. Zgodnie z zaleceniami, profilaktyka kandydozy powinna być stosowana głównie u pacjentów po allo-HSCT, co uzasadniają niskie stopnie rekomendacji w przypadku chorych z neutropenią leczonych za pomocą chemioterapii.</p>
USA	IDSA 2010 <i>Infectious Diseases Society of America</i>	<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, itrakonazol, 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	BCSH 2010 <i>British Committee for Standards in Haematology</i>	<p>Wytyczne leczenie inwazyjnych infekcji grzybiczych podczas leczenia nowotworów hematologicznych.</p> <p>Brak informacji dotyczących populacji pediatrycznej.</p>

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		<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). • <u>Wtórna profilaktyka może być efektywna u pacjentów, którzy wcześniej przebyli potwierdzony IFI (ocena C, poziom IV).</u> • 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 leczenie terapią z zastosowaniem dożylnie podawanej amfoterycyny B lub jakimkolwiek innym układowym lekiem przeciwgrzybiczym (ocena B, poziom III). <p>Brak informacji dotyczącej szczegółowej oceny jakości dowodów. Źródło finansowania: brak informacji</p>
USA	ASBMT 2009 American Society for Blood and Marrow	<p>Rekomendacja dotyczyła profilaktyki komplikacji infekcyjnych wśród pacjentów otrzymujących przeszczep komórek hematopoetycznych, w tym profilaktyki infekcji grzybiczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Flukonazol jest lekiem z wyboru w profilaktyce inwazyjnych kandydoz przed allo-HSCT. Flukonazol nie jest skuteczny przeciwko <i>C. Krusei</i> oraz <i>C. glabrata</i> (AI). • Mikafungin jest alternatywną technologią profilaktyczną (BI). Zastosowanie mikafunginu ogranicza konieczność podania dożylnego oraz koszty. • Roztwór doustny itraconazolu wykazywał skuteczność w profilaktyce IZG, jednakże stosowanie tego leku jest ograniczone przez złą tolerancję leku oraz toksyczność (CI). • Pozakonazol oraz worykonazol są opcjami terapeutycznymi jeżeli wymagana jest aktywność przeciwko pleśniom. Pozakonazol nie był badany u pacjentów w fazie przed HSCT. U pacjentów po przeszczepie wymagających profilaktyki przeciwko <i>Candida</i> np. w przypadku GVHD rekomendowany jest pozakonazol oraz worykonazol. (BI) <p>AI – silne dowody zarówno odnoszące się do skuteczności oraz znaczącej korzyści klinicznej będące podstawą rekomendacji, dowody pochodzące z przynajmniej jednego dobrej jakości badania RCT – lek powinien być stosowany zawsze</p> <p>BI – dowody umiarkowanej jakości dotyczące skuteczności lub dowody wysokiej jakości dotyczące skuteczności, ale ograniczona korzyść kliniczna, dowody pochodzące z przynajmniej jednego dobrej jakości badania RCT – lek generalnie powinien być stosowany</p> <p>CI – dowody dotyczące skuteczności są niewystarczające do podparcia rekomendacji/dowody dotyczące skuteczności mogą nie przewyższać zdarzeń niepożądanych</p>
Niemcy	GSHO 2009	<p>Rekomendacja dotyczyła pierwotnej profilaktyki inwazyjnych zakażeń grzybiczych u pacjentów z nowotworami hematologicznymi.</p>

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p><i>German Society for Haematology and Oncology</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • pozakonazol (w dawce 600 mg/dzień) jest rekomendowany w profilaktyce inwazyjnych zakażeń grzybiczych oraz towarzyszącej umieralności u pacjentów z AML/MDS lub u pacjentów poddanych allo-HSCT z GVHD (AI). • flukonazol (w dawce 400 mg/dzień) jest rekomendowany jedynie u pacjentów poddanych allo-HSCT do rozwinięcia się GVHD (AI), • flukonazol (w dawce 400 mg/dzień) nie jest rekomendowany jako profilaktyka u pacjentów z ostrymi białaczkami (CI), • nie wykazano skuteczności flukonazolu zastosowanego w dawkach poniżej 400 mg/dzień (EI), • nie odnaleziono wystarczających dowodów na poparcie rekomendowania itraconazolu zarówno w kapsułkach doustnie, jak i w roztworze doustnym (CI), • profilaktyka z zastosowaniem pozakonazolu (w dawce 600 mg/dzień) jest rekomendowana do stosowania u pacjentów z AML/MDS, u których wystąpiła neutropenia wywołana chemioterapią (AI), • pozakonazol jest rekomendowany u pacjentów po allo-HSCT z GVHD (AI). • profilaktyka z zastosowaniem worykonazolu nie jest rekomendowana (CII), • dowody na poparcie stosowania profilaktyki z użyciem ketokonazolu, mikonazolu lub klotrimazolu są ograniczone (EII), • amfoterycyna B (deoksycholan) w formie inhalacji nie jest skuteczna w zapobieganiu inwazyjnych kandydoz (EI), • aerosolowa liposomalna amfoterycyna B wydaje się być skuteczna, jednakże nie zapobiega zakażeniom grzybiczym innym niż w obrębie układu oddechowego (BII), • nie rekomenduje się stosowania dożyłnej amfoterycyny B (deoksycholan) ze względu na profil toksyczności (EI), • nystatyna nie jest rekomendowana (EII), • zidentyfikowano ograniczone dowody na poparcie profilaktycznego stosowania mikafunginy podczas trwania neutropenii po HSCT (CI) oraz kaspofunginy podczas neutropenii (CI). <p>Legenda:</p> <p>A – dobre dowody na poparcie rekomendacji stosowania; B – umiarkowane dowody na poparcie rekomendacji stosowania; C – ograniczone dowody na poparcie rekomendacji; D – umiarkowane dowody na poparcie rekomendacji przeciwko stosowaniu; E – dobre dowody na poparcie rekomendacji przeciwko stosowaniu; I – dowody z ≥ 1 prawidłowo zaprojektowanego badania RCT; II – dowody z ≥ 1 prawidłowo zaprojektowanego badania klinicznego bez randomizacji, kohortowego, kliniczno-kontrolnego (najlepiej > 1 ośrodek), serii przypadków lub dramatycznych wyników doświadczeń niekontrolowanych.</p>
<p>Australia i Nowa Zelandia</p>	<p>Grupa Ekspertów z Nowej Zelandii 2008</p> <p>Slavin 2008 (Introduction to the updated Australian and New Zealand consensus guideline for the use of antifungal agents in the haematology/oncology setting)</p>	<p>Rekomendacje oparte na konsensusie ekspertów dotyczące użycia leków przeciwgrzybiczych w hematologii/onkologii.</p> <ul style="list-style-type: none"> • we wskazaniu intensywnej chemioterapii pacjentów z AML/pacjenci z neutropenią (indukcja, reindukcja, konsolidacja z zastosowaniem wysokich dawek) rekomendowane jest stosowanie roztworu pozakonazolu w dawce 200 mg/3xdz., początek terapii 24h po otrzymaniu ostatniej dawki antracyklin, leczenie należy kontynuować do momentu ustąpienia neutropenii i całkowitej remisji, • w populacji pacjentów allo-HSCT z podwyższonym ryzykiem, np. krew pępowinowa, niespokrewniony dawca, przeszczep komórek pochodzących ze szpiku, rekomendowany jest roztwór pozakonazolu w dawce 200 mg, opcjonalnie rekomendowany jest worykonazol 200 mg/2xdz. lub itraconazol 200 mg/2xdz. lub amfoterycyna w formule lipidowej w dawce 50 mg/dz./3x w tyg. Terapię należy rozpocząć po kondycjonowaniu i kontynuować do czasu ustąpienia neutropenii. Jeżeli nie wystąpi GVHD należy stosować flukonazol przez 75 dni; <p>w populacji pacjentów z allo-HSCT z GVHD stopnia 2-4 rekomendowany jest roztwór pozakonazolu w dawce 200 mg/3xdz. do 112 dnia od wystąpienia GVHD.</p>
<p>USA</p>	<p>AAAAI (American Allergy, Asthma and Immunology), ACAAI (American College of Allergy, Asthma and Immunology) i JCAAI</p>	<p>Konsensus ekspertów w oparciu o dostępne dowody naukowe (PubMed)</p> <p>Ogólne wskazania dla terapii pierwotnych niedoborów odporności:</p> <p>Wskazane są <u>4 główne typy terapii</u>:</p> <p>- profilaktyka przeciwdrobnoustrojowa dla każdego patogenu, na którego jest wrażliwy nosiciel i terapia profilaktyczna jest dostępna oraz szczepienia, jeśli odpowiednie.</p>

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	(Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology) (Bonilla 2005)	<p>- dożylna terapia substytucyjna immunoglobulinami</p> <p>- podskórna terapia substytucyjna immunoglobulinami</p> <p>- przeszczep szp ku kostnego lub terapia genowa</p> <p>Poniżej przedstawiono rekomendacje odnoszące się do przewlekłej choroby ziarniniakowej.</p> <p>W przypadku CGD zalecana jest profilaktyka antybakteryjna i przeciwgrzybicza oraz stosowanie cytokin (interferon gamma), a także przeszczep szpiku kostnego.</p> <p>Zalecono również unikanie szczepionek zawierających żywe bakterie.</p> <p><i>Przewlekła choroba ziarniniakowa:</i></p> <p>Stanowisko 175: Bakteryjne i grzybicze, głęboko osadzone infekcje ziarniniakowe są charakterystyczne dla CGD (siła dowodu C).</p> <p>Stanowisko 176: Diagnoza CGD może zostać postawiona w oparciu o wynik testu aktywności utleniającej fagocytów (siła dowodu C).</p> <p>Stanowisko 177: Leki przeciwdrobnoustrojowe i interferon gamma obniżają częstość występowania infekcji u pacjentów z CGD (siła dowodu A).</p> <p>Stanowisko 178: Transfuzja granulocytów może być wskazana w terapii infekcji u pacjentów z diagnozą CGD (siła dowodu C).</p> <p>Stanowisko 179: U pacjentów z CGD, w terapii ropni nieodpowiadających na terapię, wskazana jest agresywna interwencja chirurgiczna (siła dowodu C).</p> <p>Stanowisko 180: CGD może być wyleczone poprzez przeszczep szp ku kostnego (siła dowodu C).</p> <p><i>W ogólnym podsumowaniu dotyczącym przewlekłej choroby ziarniniakowej wyodrębniono następujące podsumowania:</i></p> <p>Podsumowanie 177: Środki przeciwbakteryjne i interferon gamma powodują ograniczenie występowania infekcji u pacjentów z CGD (siła dowodu A). Zalecana jest profilaktyka z użyciem trimetoprim-sulfametoksazolu (5 mg/kg, podzielone, dwa razy dziennie), która redukuje infekcje bakteryjne o 50%. Profilaktyka przeciwgrzybicza z podaniem itraconazolu (100 mg/dzień do 50 kg m.c., następnie: 200 mg/dzień) ogranicza infekcje spowodowane <i>Aspergillus</i> spp. Profilaktyczne zastosowanie interferonu gamma (50µg/m², trzy razy w tygodniu) również ogranicza poważne infekcje u chorych z CGD.</p> <p>Podsumowanie 178: Transfuzja granulocytów może być wskazana w leczeniu zakażeń u chorych z CGD (siła dowodu C).</p> <p>Podsumowanie 179: U pacjentów z CGD, radykalne chirurgiczne opracowanie rany jest wskazane przy wystąpieniu ropni niereagujących na leczenie medyczne (siła dowodu C).</p> <p>Podsumowanie 180: Pacjenci z CGD mogą być leczeni przy pomocy przeszczepu szp ku kostnego (siła dowodów C).</p> <p><u>Wytyczne nie informują o zastosowaniu pozakonazolu w leczeniu inwazyjnych infekcji grzybiczych u chorych z CGD.</u></p>

6.1. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W niniejszym opracowaniu przedstawiono wyniki wyszukiwania przeprowadzonego na potrzeby raportu nr: OT.434.16.2016 – „Noxafil (posaconazolum) we wskazaniach: ostra białaczka limfoblastyczna wysokiego ryzyka, nawrót ostrej białaczki limfoblastycznej, nawrót ostrej białaczki szpikowej u dzieci poniżej 18 r.ż.”

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 8. 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. Metodologia analizy klinicznej

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 profilaktyce i leczeniu zakażeń przeciwgrzybiczych w przedmiotowych wskazaniach:

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

Przy wyszukiwaniu i selekcji publikacji do włączenia kierowano się następującymi kryteriami:

Populacja:

- pacjenci z przewlekłą chorobą ziarniniakową;
- pacjenci w wieku <18 r.ż. z zespołem mielodysplastycznym;
- pacjenci w wieku <18 r.ż. po leczeniu immunosupresyjnym.

Nie odnaleziono badań dla populacji pediatrycznej z MDS. Choroba ta bardzo rzadko występuje w tej grupie wiekowej. W związku z powyższym do opracowania włączono badania obejmujące populację dorosłych lub ogólną.

Interwencja: pozakonazol stosowany doustnie,

Komparator: dowolny,

Punkty końcowe: nie ograniczono,

Typ badań: nie ograniczono,

Inne: publikacje w języku angielskim lub polskim.

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 4 czerwca 2016 roku. Zastosowane w bazach strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 9. *Załączniki*.

7.2. Skuteczność praktyczna i kliniczna

CGD

Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa pozakonazolu w leczeniu pacjentów z CGD charakteryzujących się wysoką częstością zakażeń grzybiczych włączono 2 publikacje: 1 wielośrodkowe badanie otwarte (*Segal 2005*) i 1 badanie otwarte II fazy (*Welzen 2011*). Dodatkowo w niniejszym opracowaniu przedstawiono również 7 opisów przypadków (*De Ravin 2011, Kepenekli 2014, Machouart 2011, Henckaerts 2011, Wildenbeest 2010, Hodiamont 2009, Notheis 2006*) pierwotnie opisanych w załączonym do niniejszej analizy raporcie nr: AOTMiT-BOR-434-10/2015. Przedstawione w analizie publikacje dotyczące infekcji grzybiczych u chorych na CGD dotyczyły dzieci (n=4), dorosłych (n=4) oraz populacji mieszanej (n=1, pediatryczno-dorosłej).

MDS

W ramach przeprowadzonego przeglądu publikacji nie odnaleziono badań oceniających zastosowanie pozakonazolu u pacjentów z MDS w populacji pediatrycznej. W związku z powyższym do analizy do analizy

skuteczności i bezpieczeństwa leku w powyższym wskazaniu włączono 2 badania w których brali udział dorośli pacjenci:

- *Cho 2015* - badanie retrospektywne, jednośrodkowe;
- *Dahlén 2015* - badanie retrospektywne, kohortowe, jednośrodkowe.

Dodatkowo przedstawiono najważniejsze wyniki dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa z badania *Cornely 2007*, pierwotnie opisanego w załączonym do niniejszej analizy raporcie nr AOTM-OT-4352-1/2014, gdzie znajduje się pełen opis metodologii oraz wyników i bezpieczeństwa. Do badania *Cornely 2007* włączano pacjentów w wieku >13 r.ż., jednak nie przedstawiono oddzielnych wyników dla tej subpopulacji osób < 18 r.ż.

Stan po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych u dzieci poniżej 18 r.ż.

W ramach przeprowadzonego przeglądu publikacji nie odnaleziono żadnych badań oceniających zastosowanie pozakonazolu w ramach „wtórnej profilaktyki przeciwgrzybiczej, ukierunkowanej na wcześniej występujące zakażenia grzybicze w populacji pacjentów po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych w wieku <18 r.ż.” W związku z tym w ramach oceny skuteczności klinicznej i praktycznej stosowania ocenianej substancji w powyższym wskazaniu przedstawiono wyniki 2 opracowań o najwyższej jakości metodologicznej dotyczących zastosowania pozakonazolu we wskazaniu zbliżonym do wnioskowanego: metaanalizę *Xu 2013* oraz przegląd systematyczny i metaanalizę *Ping 2013*.

Badania pierwotne: CGD i MDS

Tabela 9. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Przewlekła choroba ziarniniakowa CGD			
<p>Segal 2005</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak danych</p>	<p>Wieloośrodkowe badanie otwarte</p> <p><u>Interwencja:</u> Pozakonazol w dawce 400 mg dwa razy dziennie, redukcja dawki dla dziecka uwzględniała wagę pacjenta</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Wszyscy pacjenci otrzymali uprzednio prewencyjne leczenie itrakonazolem. ➤ 7 pacjentów otrzymywało leczenie worykonazolem (jako pierwsza zastosowana terapia lub po niepowodzeniu leczenia). ➤ U jednego pacjenta wystąpiła nietolerancja na leczenie worykonazolem <p><u>Czas leczenia:</u> Średnia: 10 miesięcy (4-19 miesięcy)</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> Pacjenci z przewlekłą chorobą ziarniniakową z towarzyszącą inwazyjną infekcją grzybiczą z ograniczoną możliwością terapii ze względu na:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Oporność zakażenia na standardowe leczenie/leczenie nieskuteczne lub • Nietolerancję standardowego leczenia <p>Wiek pacjentów: Średnia: 17 lat (9-36 lat)</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> N=8</p>	<p><u>Pierwszorządowe:</u> Powodzenie leczenia, definiowane jako całkowita lub częściowa odpowiedź, oceniana na koniec leczenia oraz po 1 miesiącu od zakończenia terapii.</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Welzen 2011</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> <u>brak danych</u></p>	<p>Badanie otwarte II fazy</p> <p><u>Interwencja:</u> Pozakonazol doustnie dwa razy dziennie w dawkach zależnych od masy ciała pacjenta:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ 10-14 kg: 120 mg, ➤ 15-19 kg: 160 mg, ➤ 20-24 kg: 200 mg, ➤ 25-9 kg: 220 mg, ➤ 30-34 kg: 260 mg, ➤ 35-39 kg: 280 mg, ➤ >40 kg: 300 mg. <p>Wszystkie dawki były podawane dwa razy dziennie podczas posiłku, z zachowaniem dwunastogodzinnego odstępu</p> <p><u>Czas leczenia:</u> 30 dni</p>	<p><u>Kryteria włączenia</u> Pacjenci z przewlekłą chorobą ziarniniakową z towarzyszącą inwazyjną infekcją grzybiczą</p> <p><u>Wiek pacjentów:</u> 2-16 lat</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> Włączono do badania 20 Uzyskano wyniki od 12</p> <p>Pacjenci mogli kontynuować leczenie pozakonazolem po zakończeniu badania</p>	<p>W badaniu oceniano, czy zaproponowany przez autorów schemat leczenia pozakonazolem jest bezpieczny i dobrze tolerowany oraz skuteczny u dzieci z przewlekłą chorobą ziarniniakową, u których stwierdzono zakażenia grzybicze.</p> <p>W tym celu oceniano stężenie pozakonazolu w osoczu (C_{trough}).</p> <p>Gdy $C_{trough} = 0,5$ mg/l, wówczas realizowano założony plan profilaktyki.</p> <p>Gdy $C_{trough} < 0,5$ mg/l, wówczas dawka pozakonazolu była podwajana i powtarzano zalecenia dietetyczne.</p> <p>Gdy $C_{trough} > 3,0$ mg/l dawka pozakonazolu była obniżana o 50%.</p> <p>C_{trough} określono metodą wysokosprawnej chromatografii cieczowej (HPLC) z detekcją fluorescencyjną w laboratorium Wydziału Farmacji Klinicznej, Uniwersytet Radboud w Njmegen, Medical Center w Holandii</p>
Zespół mielodysplastyczny MDS			
<p>Cho 2015</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> <u>brak danych</u></p>	<p>Badanie retrospektywne, jednośrodkowe</p> <p><u>Interwencja:</u> Pierwotna profilaktyka przeciwgrzybicza flukonazol: 100-400mg/ dzień pozakonazol: 200mg/ 3xdzień</p> <p><u>Czas leczenia:</u> Rozpoczęcie leczenia 1-2 dni przed chemioterapią trwające do osiągnięcia bezwzględnej liczby neutrofilii >500 mm⁻³</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci z ostrą białaczką limfoblastyczną (AML) lub z zespołem mielodysplastycznym (MDS) poddawani chemioterapii indukcyjnej po raz pierwszy</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> - pacjenci poddawani chemioterapii indukcyjnej po raz kolejny - pacjenci z inwazyjną postacią grzybiczy w ciągu ostatniego roku - leczenie pierwotnej profilaktyki przeciwgrzybiczej lekami innym niż flukonazol lub pozakonazol - stosowanie środków przeciwgrzybiczych w leczeniu empirycznym - profilaktyczne leczenie prowadzone przez <7 dni</p> <p><u>Wiek pacjentów:</u> >18 r.ż. <u>Liczba pacjentów:</u> 424</p> <ul style="list-style-type: none"> - flukonazol: 284 (17 pacjentów z MDS) - pozakonazol: 140 (7 pacjentów z MDS) 	<p><u>Wybrane punkty końcowe:</u> - ogólne przeżycie (OS) - przeżycie wolne od zakażeń grzybiczych - wystąpienie inwazyjnej postaci grzybiczy</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Dahlén 2015 <u>Źródło finansowania:</u> brak danych	Badanie retrospektywne, kohortowe, jednośrodkowe <u>Interwencja:</u> Pierwotna profilaktyka przeciwgrzybiczna flukonazol: 100 lub 200mg/ dzień pozakonazol: 200mg/ 3xdzień <u>Czas obserwacji:</u> Początek leczenia jednoczesny z rozpoczęciem chemioterapii indukcyjnej, natomiast zakończenie w chwili cofnięcia się neutropenii po 30 dniach od chemioterapii konsolidacyjnej, w chwili allogenicznego przeszczepu komórek krwiotwórczych, w chwili przejścia do opieki paliatywnej lub w chwili śmierci.	<u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci z ostrą białaczką limfoblastyczną (AML) lub z zespołem mielodysplastycznym (MDS) poddawani chemioterapii indukcyjnej <u>Kryteria wykluczenia:</u> - wcześniej przebyta inwazyjna postać grzybicy - stosowanie różnych leków przeciwgrzybiczych w trakcie chemioterapii <u>Wiek pacjentów:</u> 20-80 lat <u>Liczba pacjentów:</u> 328	<u>Wybrane punkty końcowe:</u> - ogólne przeżycie (OS)

Wyniki badań

CGD

Segal 2005

W wyniku otrzymanej terapii pozakonazolem odpowiedź na leczenie uzyskało 7 z 8 pacjentów włączonych do badania. U jednego pacjenta nie uzyskano efektu leczniczego z powodu przewlekłego zapalenia płuc (*P. varotti*). U jednego pacjenta (nr 3) z zapaleniem płuc wywołanym *S. apiospermum* stwierdzono kompletną odpowiedź na leczenie, ale po 11 miesiącach terapii pozakonazolem rozwinęło się zapalenie płuc wywołane *A. fumigatus*. W poniższej tabeli zestawiono informacje dotyczące terapii oraz uzyskane wyniki u poszczególnych pacjentów.

Tabela 10. Wyniki analizy skuteczności - odpowiedź na leczenie u 8 pacjentów z przewlekłą chorobą ziarniniakową z towarzyszącą inwazyjną infekcją grzybiczą leczonych pozakonazolem

Pacjent*	Pozakonazol: dawkowanie i czas terapii	Odpowiedź na leczenie**
1	400 mg dwa razy dziennie przez 19 miesięcy	uzyskano
2 [^]	400 mg dwa razy dziennie przez 18 miesięcy	nie uzyskano
3	400 mg dwa razy dziennie przez 11 miesięcy	uzyskano
4	200 mg trzy razy dziennie przez 6 miesięcy	uzyskano
5	400 mg dwa razy dziennie przez 11 miesięcy	uzyskano
6	400 mg dwa razy dziennie przez 4 miesięcy	uzyskano
7	400 mg dwa razy dziennie przez 6 miesięcy	uzyskano
8	400 mg dwa razy dziennie przez 5 miesięcy	uzyskano

* pacjenci 1,2,5 byli leczeni chirurgicznie po włączeniu do badania

** całkowita lub częściowa odpowiedź została określona na koniec leczenia oraz po 1 miesiącu od zakończenia terapii

[^] pacjent 2 otrzymał leczenie wspomagające w postaci rekombinowanego interferonu gamma (rINF-γ)

Welzen 2011

Ostatecznie 12 pacjentów, w tym 9 chłopców, zostało włączonych i uczestniczyło do końca trwania badania. Mediana dla wieku wynosiła 10,6 roku (zakres: 3,5–15,4 lat), natomiast mediana dla masy ciała wynosiła 32 kg (zakres: 15–72 kg).

Podczas badania nie obserwowano nowych zakażeń grzybiczych.

Wyniki pokazują, że projektowanie algorytmu profilaktyki podawania pozakonazolu u dzieci z CGD z uwzględnieniem ich cech antropometrycznych jest odpowiednie, niezależnie od ich wieku. Pozakonazol był bezpieczny i dobrze tolerowany.

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

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

Opisy przypadków (na podstawie raportu nr AOTMiT-BOR-434-10/2015)

De Ravin 2011

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

Wyniki: Dwóch pacjentów przeżyło, a dwóch zmarło.

Kepenekli 2014

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

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

Machouart 2011

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

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

Henckaerts 2011

Pacjent chory na CGD (30 lat), z podejrzeniem inwazyjnej aspergilozy płuc w wieku 24 lat. Po zabiegu operacyjnym (resekcja zakażonej tkanki) i potwierdzeniu zakażenia *Aspergillus fumigatus* otrzymał leczenie

pozakonazolem (400 mg, dwa razy dziennie, z posiłkiem). Pacjent dobrze tolerował lek. Uzyskano całkowite usunięcie wszystkich objawów oraz znaczący spadek nieprawidłowości w obrazie radiograficznym w okresie krótszym niż 2 miesiące. Po pięciu miesiącach nastąpił nawrót zakażenia i podano dożylnie liposomalną amfoterycynę B. Ze względu na preferencję pacjenta do przyjmowania produktu w postaci doustnej, powrócono do leczenia pozakonazolem wg ww. procedury. Dodatkowo rozpoczęto podawanie interferonu gamma.

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

Wildenbeest 2010

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

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

Hodiamont 2009

Pacjent w wieku 18 lat chory na przewlekłą chorobę ziarniniakową i potwierdzone zakażenie *Aspergillus fumigatus* zlokalizowane w prawym śródstopiu, początkowo leczone worikonazolem. Po niepowodzeniu leczenia worikonazolem w drugiej linii leczenia zastosowano kaspofungin przez dwa tygodnie, a następnie – pozakonazol (400 mg, 2 razy dziennie, doustnie).

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

Notheis 2006

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

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

MDS

Przedstawione poniżej wyniki dotyczą ogólnej populacji pacjentów biorących udział w badaniach. W publikacjach nie przedstawiono oddzielnych wyników dla subpopulacji chorych z MDS.

Cho 2015

Występowanie inwazyjnych zakażeń grzybiczych u pacjentów stosujących pozakonazol w porównaniu do pacjentów stosujących flukonazol spadło w pierwszej grupie chorych (2,9% vs. 15,5% $p < 0,001$). Śmiertelność związana z inwazyjnymi zakażeniami grzybiczymi wynosiła odpowiednio 1,9% i 12,1%. Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy w ogólnym przeżyciu chorych stosujących pozakonazol lub flukonazol. Przeżycie wolne od zakażeń grzybiczych w pierwotnej profilaktyce przeciwgrzybiczej było wyższe w grupie stosującej pozakonazol niż w grupie stosującej flukonazol (87,1% vs 74,7%, $p = 0,003$).

Dahlén 2015

Po 100 dniach leczenia, u pacjentów stosujących pozakonazol odnotowano istotny statystycznie spadek występowania inwazyjnych zakażeń grzybiczych w porównaniu do grupy stosującej flukonazol (0,9% vs. 10,8%, $p < 0,01$). Ogólne przeżycie nie różniło się w obu grupach, zarówno po 100 dniach leczenia (87% vs. 85%), jak i w okresie *follow-up* (78% vs. 77%).

Cornely 2007

Na podstawie wyników badania *Cornely 2007* wykazano istotne statystycznie zmniejszenie występowania zakażeń dla POZ w porównaniu z azolami starszej generacji dla:

- potwierdzonych lub prawdopodobnych IZG łącznie w okresie 100 dni od randomizacji: RR=0,42 [0,23, 0,76], $p = 0,004$; RD= -0,06 [-0,11, -0,02], $p = 0,003$, NNT=16 [10; 46];
- potwierdzonych lub prawdopodobnych IZG łącznie w okresie leczenia: RR=0,27 [0,12; 0,62], $p = 0,02$; RD= -0,06 [-0,10; -0,03], $p = 0,0008$, NNT=17 [11; 40];
- potwierdzonych lub prawdopodobnych IZG w okresie leczenia dla inwazyjnej aspergilozy łącznie: RR=0,10 [0,02; 0,42], $p = 0,02$; RD= -0,06 [-0,09; -0,03], $p < 0,0001$, NNT=17 [12; 33];
- prawdopodobnych IZG – innych inwazyjnych aspergiloz: RR=0,12 [0,03; 0,53], $p = 0,005$; RD= -0,05 [-0,07; -0,02], $p = 0,007$, NNT=22 [13; 45];

Dodatkowo, na podstawie wyników badania *Cornely 2007* dla porównania POZ vs FLU/ITR wykazano istotne statystycznie:

- zwiększenie częstości wystąpienia sukcesu klinicznego (zdefiniowanego jako różnica względem niepowodzenia terapii) RR=1,19 [1,04, 1,37], $p = 0,01$; RD=0,10 [0,03, 0,18], $p = 0,009$, NNT=10 [38; 6];
- zmniejszenia częstości występowania niepowodzenia terapii RR=0,77 [0,64, 0,94], $p = 0,01$; RD=-0,10 [-0,18, -0,03], $p = 0,009$, NNT=10 [6; 38];
- zmniejszenia częstości stosowanie empirycznej terapii przeciwgrzybiczej RR=0,71 [0,56, 0,90], $p = 0,004$; RD=-0,11 [-0,18, -0,04], $p = 0,004$, NNT=10 [6; 29];
- zmniejszenia częstości przerwania leczenia RR=0,82 [0,71, 0,96], $p = 0,01$; RD=-0,10 [-0,18, -0,02], $p = 0,01$, NNT=10 [6; 42];
- zmniejszenia częstości występowania zgonów w trakcie badania RR=0,72 [0,51, 0,997], $p = 0,049$; RD= -0,06 [-0,13, -0,001], $p = 0,047$, NNT=16 [8; 1 321];
- zmniejszenia częstości występowania zgonów w okresie 100 dni RR=0,67 [0,48, 0,96], $p = 0,03$; RD= -0,07 [-0,13, -0,01], $p = 0,02$, NNT=15 [8; 113].

Wśród powodów niepowodzenia terapii wymieniono IS rzadziej występujące w grupie POZ vs FLU/ITR:

- stosowanie leków przeciwgrzybiczych przez ≥ 4 dni z powodu podejrzenia IZG (RR=0,66 [0,51, 0,86], $p = 0,002$; RD=-0,12 [-0,19, -0,04], $p = 0,002$, NNT=9 [6; 23]);
- przerwanie badania z jakiegokolwiek powodu i utrata z obserwacji (RR=7,84 [0,99, 62,32], $p = 0,051$; RD=0,02 [0,004, 0,04], $p = 0,02$, NNT=44 [21; 217]);
- potwierdzone lub prawdopodobne IZG (RR=0,27 [0,12, 0,62], $p = 0,002$; RD=-0,06 [-0,10, -0,03], $p = 0,0008$, NNT=17 [11; 40])

oraz nieistotne statystycznie:

- stosowanie leków dożylnie;
- przerwanie badania z powodu ZN.

Stan po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych u dzieci poniżej 18 r.ż.

Xu 2013

Celem metaanalizy *Xu 2013* była ocena efektywności nowych substancji przeciwgrzybiczych w profilaktyce zakażeń u pacjentów, u których jest przeprowadzany przeszczep komórek macierzystych. Do analizy włączono 17 badań klinicznych, w których wzięło udział łącznie 5122 pacjentów. Metaanalizę przeprowadzono na podstawie częstości występowania udowodnionych infekcji grzybiczych, które zostały potwierdzone za pomocą biopsji lub miały charakter rozsiany.

Do opracowania włączono 4 badania oceniające skuteczność pozakonazolu:

- *Ca'mara 2010* - 301 pacjentów w ramieniu pozakonazolu, 299 pacjentów w ramieniu fulakonazolu, chorzy z zaburzeniami hematologicznymi i GVHD, brak danych o wieku pacjentów;
- *Sanchez-Ortega 2010* – 33 pacjentów w ramieniu pozakonazolu, 16 pacjentów w ramieniu itraconazolu, chorzy z zaburzeniami hematologicznymi, wiek 20-68 lat;
- *Cornely 2007* – 304 pacjentów w ramieniu pozakonazolu, 298 pacjentów w ramieniu flukonazol/itraconazol, chorzy z AML/MDS, wiek 13-82 lata;
- *Hahn 2011* – 34 pacjentów w ramieniu pozakonazolu, 56 pacjentów w ramieniu flukonazolu, chorzy z ostrą białaczką limfocytarną, brak danych o wieku pacjentów.

W metaanalizie wykazano IS niższe ryzyko wystąpienia IFI u pacjentów stosujących w ramach profilaktyki pozakonazol w porównaniu do flukonazolu: 3,76% vs 8,24% (OR = 0,44 [95% CI: 0,27– 0,73]; p = 0,001) oraz w porównaniu do itraconazolu: 2,08% vs 10,8% (OR = 0,17 [95% CI: 0,06–0,50]; p = 0,001). Wykazano również IS niższe ryzyko wystąpienia śmierci z jakiegokolwiek przyczyny wśród pacjentów stosujących w ramach profilaktyki pozakonazol w porównaniu do flukonazolu/itraconazolu: 8,62% vs 14,03%; (OR = 0,33 [95% CI: 0,12– 0,94]; p = 0,04).

Ping 2013

Celem przeglądu systematycznego i metaanalizy *Ping 2013* było porównanie zastosowania w ramach profilaktyki zakażeń grzybiczych u pacjentów z chorobami hematologicznymi 2 azoli drugiej generacji (worykonazol, pozakonazol) oraz 2 azoli pierwszej generacji (flukonazol, itraconazol). Metaanalizę przeprowadzono na podstawie częstości występowania potwierdzonej lub podejrzewanej inwazyjnej infekcji grzybiczej.

Do opracowania włączono 2 badania RCT oceniające skuteczność pozakonazolu:

- *Ulman 2007* – 301 pacjentów w ramieniu pozakonazolu, 299 pacjentów w ramieniu flukonazolu, pacjenci z GVHD otrzymujący leczenie immunosupresyjne, wiek 13-72 lata;
- *Cornely 2007* – 304 pacjentów w ramieniu pozakonazolu, 298 pacjentów w ramieniu flukonazol/itraconazol, chorzy z AML/MDS, wiek 13-82 lata;

W metaanalizie wykazano IS obniżenie częstości występowania IFI u pacjentów stosujących w ramach profilaktyki przeciwgrzybiczej azole drugiej generacji w porównaniu do azoli pierwszej generacji: OR = 0,47 (95% CI: 0,32-0,69); p = 0,0001. Wykazano również przewagę nowszych preparatów dla porównania częstości występowania zakażeń grzybem *Aspergillus*: OR = 0,28 (95% CI: 0,17-0,48); p = 0,0001. Analiza wykonana dla poszczególnych leków wykazała IS wyniki dla pozakonazolu: OR = 0,40 (95% CI 0,19-0,87); p = 0,02. Nie wykazano różnic IS w zakresie zmniejszenia częstości występowania inwazyjnych zakażeń grzybiczych dla worykonazolu: OR = 0,56, (95% CI: 0,30-1,04); p = 0,06. Pozakonazol IS obniżał częstość występowania zakażeń grzybem *Aspergillus*: OR = 0,20 (95% CI: 0,06-0,65); p = 0,008. W opracowaniu wykazano również IS przewagę preparatów drugiej generacji w porównaniu do samego flutykazonu:

- częstość IFI: OR = 0,47 (95% CI: 0,31-0,71); p = 0,003;
- częstość zakażeń grzybem *Aspergillus*: OR = 0,31 (95% CI: 0,18-0,52); p = 0,0001;

oraz w porównaniu do samego itrakonazolu:

- częstość IFI: OR = 0,35 (95% CI: 0,14-0,87); p = 0,002;
- częstość zakażeń grzybem *Aspergillus*: OR = 0,11 (95% CI: 0,03-0,40); p = 0,0008.

7.3. Bezpieczeństwo stosowania

CGD

Segal 2005

Leczenie pozakonazolem było przez pacjentów dobrze tolerowane. Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi były: mdłości oraz inne objawy ze strony przewodu pokarmowego. Żaden pacjent nie został wycofany z badania z powodu nietolerancji leku lub działań niepożądanych. U trzech pacjentów w trakcie leczenia pozakonazolem doszło do rozwoju poważnego zakażenia wymagającego hospitalizacji. Ze względu jednak na fakt, że infekcje współistniejące są powszechne wśród pacjentów z przewlekłą chorobą ziarniniakową, nie zostały one przez autorów publikacji uznane za związane z terapią pozakonazolem.

Welzen 2011

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

Czterech pacjentów zgłosiło zdarzenia niepożądane oceniane jako możliwie lub prawdopodobnie związane z podawaniem pozakonazolu: wysypka skórna (n=2), ból żołądka (n=2), ból głowy (n=1), nudności (n=1) i wymioty (n=1). Oba przypadki wysypki miały miejsce w trakcie leczenia pozakonazolem i obydwaj pacjenci nie mieli wcześniej podawanych leków azolowych. Jeden przypadek wysypki, jeden przypadek bólu głowy i jeden bólów brzucha były zaklasyfikowane do klasy 2, pozostałe występujące zdarzenia niepożądane były w klasie 1. Powyższe zdarzenia niepożądane nie doprowadziły do przerwania leczenia. U jednego pacjenta zaobserwowano ustąpienie wysypki w trakcie trwania terapii.

Nie zgłaszano występowania poważnych zdarzeń niepożądanych.

MDS

W publikacjach *Cho 2015* oraz *Dahlén 2015* nie przedstawiono informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania posakonazolu.

Na podstawie wyników badania *Cornely 2007* wykazano, iż dla porównania POZ vs azole starszej generacji (FLU/ITR) wystąpiło istotne statystycznie zmniejszenie częstości występowania hipotensji (RR=0,47 [95%CI: 0,22 - 0,97], p=0,04; RD=-0,04 [95%CI: -0,07; -0,002], p=0,04, NNT=27(14-426) oraz niewydolności oddechowej (RR=0,44 [95%CI: 0,19; 0,99], p=0,046; RD=-0,03 [95%CI: -0,07; -0,002], p=0,04, NNT=30 (15-594)).

Stan po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych u dzieci poniżej 18 r.ż.

Xu 2013

Stosowanie w ramach profilaktyki pozakonazol w porównaniu do flukonazolu może być powiązane z częstszym występowaniem zaburzeń wątrobowych: OR = 3,53 (95% CI: 0,99-12,53); p = 0,05, wynik na granicy IS. Nie wykazano IS różnic dla porównania pozakonazolu z flukonazolu/ittrakonazolu dla występowania działań niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia.

Ping 2013

Nie odnotowano IS różnic dla śmiertelności pacjentów zarówno gdy porównywano leki pierwszej i drugiej generacji łącznie, jak i przy ocenie wykonanej oddzielnie dla worykonazolu i pozakonazolu. Nie odnotowano również IS różnic dla liczby pacjentów wypadających z badania, ze względu na rozwój działań niepożądanych związanych z leczeniem azolami drugiej generacji, w porównaniu do leczenia azolami pierwszej generacji. Podobne wyniki uzyskano dla porównania poszczególnych leków (worykonazol i pozakonazol). Autorzy

publikacji wskazują, że we wcześniejszych badaniach pozakonazol był oceniany jako lek dobrze tolerowany, nawet w przypadku długiego okresu stosowania. Natomiast najczęstszymi raportowanymi działaniami niepożądanymi tego leku były: gorączka, nudności, biegunka, wymioty i bóle głowy. Do innych istotnych zdarzeń niepożądanych zaliczono: hipokaliemię, wysypkę skórą, małopłytkowość i ból brzucha.

Informacje o bezpieczeństwie na podstawie ChPL Noxafil

Bezpieczeństwo stosowania pozakonazolu w zawieszynie doustnej oceniono u >2400 chorych i zdrowych ochotników włączonych do badań klinicznych, oraz na podstawie obserwacji po wprowadzeniu leku do obrotu.

Zgodnie z ChPL najczęściej zgłaszane ciężkie działania niepożądane związane z leczeniem to: nudności, wymioty, biegunka, gorączka i wzrost stężenia bilirubiny.

Wg klasyfikacji układów i narządów nie wymieniono działań niepożądanych występujących bardzo często ($\geq 1/10$). Natomiast do często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) występujących działań niepożądanych zalicza się: neutropenia, zaburzenia elektrolitowe, jadłowstręt, parestezje, zawroty głowy, senność, ból głowy, wymioty, nudności, ból brzucha, biegunka, niestrawność, suchość w ustach, oddawanie gazów, wzrost wartości laboratoryjnych parametrów czynności wątroby (zwiększona aktywność AlAT, zwiększona aktywność AspAT, zwiększone stężenie bilirubiny, zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej, zwiększona aktywność GGTP), wysypka, podwyższona temperatura ciała (gorączka), astenia, uczucie zmęczenia.

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

8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

W niniejszym podrozdziale przedstawiono informacje dotyczące aktualnego sposobu finansowania produktu leczniczego Noxafil (posaconasolum), na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2016 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2016 r. poz. 27).

Zgodnie z ww. obwieszczeniem produkt leczniczy Noxafil (posaconasolum), jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach kategorii dostępności refundacyjnej: *Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym w następujących 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.* Zakres wskazań pozarejestacyjnych obejmuje:

- przewlekłą chorobę ziarniniakową charakteryzującą 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.

Szczegółowe dane dotyczące finansowania produktu leczniczego Noxafil (posaconasolum), przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 11. Finansowanie produktu leczniczego Noxafil w ramach kategorii dostępności refundacyjnej: Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym

Produkt leczniczy	Zawartość opakowania	EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Noxafil, zawiesina doustna, 40 mg/ml	105 ml	5909990335244	2539,47	2666,44	2728,27	2728,27	3,20

8.2. Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce

Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce zestawiono na podstawie danych pochodzących z publikowanych przez Narodowy Fundusz Zdrowia komunikatów o kwotach refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych w poszczególnych latach (komunikaty DGL).

Wartość refundacji ceny preparatu Noxafil (posaconasolum) wyniosła ok. 4,0 mln zł w 2014 roku, w roku 2015 wzrosła do kwoty ponad 10,4 mln zł. Ponadto zgodnie z dostępnym komunikatem dla okresu styczeń - marzec 2016 roku przedstawiono kwotę refundacji w wysokości ok 2,4 mln zł.

Tabela 12. Wartość refundacji cen leków według kodów EAN w latach 2014-2016

Produkt leczniczy	EAN	2014		2015		2016 (styczeń – marzec)	
		Ilość wydanego leku	Kwota refundacji (zł)	Ilość wydanego leku	Kwota refundacji (zł)	Ilość wydanego leku	Kwota refundacji (zł)
Noxafil, zawiesina doustna, 40 mg/ml	5909990335244	1 489,00	4 057 629,23	3 816,00	10 398 867,12	880,00	2 398 061,60

Źródła:

Komunikat DGL z dnia 23 czerwca 2016 <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6881.html>Komunikat DGL z dnia: 23 marca 2016 <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6839.html>Komunikat DGL z dnia 24 czerwca 2015 <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6698.html>

9. Podsumowanie

Przedmiot zlecenia MZ

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 01.04.2016 r. pismem znak PLA.4600.207.2016.1.ISU Minister Zdrowia przekazał AOTMiT zlecenie dotyczące przygotowywania materiałów analitycznych odnośnie zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leków zawierających substancje czynne we wskazaniu innym niż wymienione w ChPL. Zgodnie z powyższym zleceniem Agencja dokonała identyfikacji leków spełniających powyższe kryteria.

W ramach niniejszego opracowania dokonano oceny leku Noxafil (pozakonazol) we wskazaniach:

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

Technologia w wyżej wymienionych wskazaniach pozarejestrycyjnych była wcześniej przedmiotem prac AOTMiT i oceny Rady Przejrzystości - ORP: 221/2014 z dnia 28 lipca 2014.

Problem zdrowotny

Niniejszy raport dotyczy inwazyjnych zakażeń grzybiczych (ang. *invasive fungal disease* – IFD) w przebiegu przewlekłej choroby ziarniakowej; MDS u dzieci poniżej 18 r.ż. przygotowywanych do przeszczepienia komórek krwiotwórczych oraz stanu u dzieci poniżej 18 r.ż. po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych w ramach wtórnej profilaktyki przeciwgrzybiczej, ukierunkowanej na wcześniej występujące zakażenia grzybicze, do czasu stabilnego wszczepienia i zakończenia leczenia immunosupresyjnego.

Inwazyjne zakażenia grzybicze są jednym z podstawowych objawów CGD. Występują również jako powikłanie chemioterapii i HSCT. W populacji pediatrycznej występują z częstością ok. 5% i w ostatnich latach wykazują tendencję wzrostową. Ryzyko wystąpienia IFI w populacji pediatrycznej szacuje się nawet na 8–17%.

Wśród leków przeciwgrzybiczych można wyróżnić cztery następujące grupy: antybiotyki polienowe, azole (w tym pozakonazol), antymetabolity (analogi nukleozydowe) oraz echinokandyny.

Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z aktualnie obowiązującym obwieszczeniem MZ na liście leków refundowanych znajdują się leki przeciwgrzybicze do stosowania doustnego: flukonazol, itraconazol oraz worykonazol. W otrzymanej przez Agencję opinii ekspert wskazał, iż obecnie w Polsce u większości pacjentów stosuje się itraconazol.

Rekomendacje kliniczne

W niniejszym raporcie uwzględniono 10 następujących rekomendacji: NCCN 2016, ESMID 2012, IDSA 2010, BCSH 2010, ASBMT 2009, GSHO 2009, *Slawin 2008*, *Bonilla 2005*, ECIL-4 2014, CCBD 2014.

W odnalezionej rekomendacji (*Bonilla 2005*) dotyczącej pierwotnych niedoborów odporności (w tym przewlekłej choroby ziarniniakowej) nie było bezpośrednich odniesień do pozakonazolu. Jedynie w ogólnym komentarzu wskazano iż: „Profilaktyka przeciwgrzybicza z podaniem itraconazolu (100 mg/dzień do 50 kg m.c., następnie: 200 mg/dzień) ogranicza infekcje spowodowane *Aspergillus spp.*”

Ze względu na bardzo rzadkie występowanie MDS u osób poniżej 18 r.ż., jedynie w jednej rekomendacji (CCBD 2014) przedstawiono zalecenia dotyczące pierwotnej profilaktyki przeciwgrzybiczej u pacjentów pediatrycznych (m.in. z MDS):

- 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).

Ponadto w rekomendacjach i wytycznych klinicznych dotyczących populacji mieszanej (NCCN 2016, IDSA 2010, GSHO 2009) pozakonazol jest wymieniany jako jedna z opcji w zapobieganiu i leczeniu grzybic.

W żadnej z rekomendacji nie odnaleziono zaleceń odnoszących się do pozakonazolu w populacji zgodnej z wnioskowaną dla wskazania: „wtórna profilaktyka przeciwgrzybicza, ukierunkowana na wcześniej występujące zakażenia grzybicze, do czasu stabilnego wszczęcia i zakończenia leczenia immunosupresyjnego”.

Skuteczność praktyczna i kliniczna

CGD

Pozakonazol stosowany jest u pacjentów z CGD, w kolejnych liniach leczenia inwazyjnych zakażeń grzybiczych lub u których stwierdzono oporność na dotychczasowe leczenie oraz w leczeniu ratunkowym po usunięciu chirurgicznym zainfekowanych tkanek. U większości pacjentów zastosowanie ocenianej interwencji prowadziło do wyleczenia infekcji grzybiczej - w badaniu *Segal 2005* odpowiedź na leczenie uzyskano u 7/8 chorych. Podobnie wyniki uzyskano u pacjentów opisanych w przedstawionych opisach przypadków/serii przypadków.

Na podstawie wyników badania *Welzen 2011* nie można wyciągnąć jakichkolwiek wniosków dotyczących przewagi podawania pozakonazolu względem itrakonazolu, ze względu na krótki okres trwania badania i ograniczoną liczbę pacjentów.

MDS

Nie odnaleziono badań oceniających zastosowanie pozakonazolu w populacji pediatrycznej w związku z czym przedstawiono wyniki z badań z populacją mieszaną (*Cornely 2007*) i dorosłych (*Cho 2015* i *Dahlén 2015*). Jedynie w badaniu *Cornely 2007* brali udział m.in pacjenci w wieku < 18 r.ż. W włączonych do opracowania badaniach klinicznych wykazano IS przewagę na korzyść pozakonazolu w porównaniu z flukonazolem (*Cho 2015* i *Dahlén 2015*) oraz flukonazolem/itrakonazolem (*Cornely 2007*) w odniesieniu do częstości występowania inwazyjnych zakażeń grzybiczych.

Stan po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych u dzieci poniżej 18 r.ż.

Nie odnaleziono badań oceniających zastosowanie pozakonazolu w populacji pediatrycznej w związku z czym przedstawiono wyniki z badań z pacjentami dorosłymi i populacją mieszaną. W opisanych opracowaniach wtórnych (metaanalizy: *Xu 2013* i *Ping 2013*) wykazano przewagę pozakonazolu nad lekami starszej generacji w zapobieganiu wystąpienia zakażeń grzybiczym u pacjentów po przeszczepach krwiotwórczych komórek macierzystych.

Bezpieczeństwo

Zgodnie z ChPL najczęściej zgłaszane ciężkie działania niepożądane związane z leczeniem preparatem Noxafil (pozakonazol) to: nudności, wymioty, biegunka, gorączka i wzrost stężenia bilirubiny. W większości badań lek został oceniony jako dobrze tolerowany.

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), pozakonazol jest obecnie finansowany ze środków publicznych w ocenianym wskazaniu off-label w ramach kategorii : Leki *refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym*.

Zgodnie z powyższym obwieszczeniem, urzędowa cena zbytu leku Noxafil wynosi 2 539,47 zł, a poziom odpłatności dla pacjenta wynosi 3,20 zł (ryczałt).

Zgodnie z komunikatami DGL wartość refundacji ceny preparatu Noxafil (posaconasolum) wyniosła ok. 4,0 mln zł w 2014 roku, w roku 2015 wzrosła do kwoty ponad 10,4 mln zł. Natomiast dla okresu styczeń - marzec 2016 roku przedstawiono kwotę refundacji w wysokości ok 2,4 mln zł.

10. Piśmiennictwo

Badania pierwotne i wtórne	
Segal 2005	Segal B.H. (2005) Posaconazole as Salvage Therapy in Patients with Chronic Granulomatous Disease and Invasive Filamentous Fungal Infection. <i>Clinical Infectious Diseases</i> 2005; 40:1684–8
Welzen 2011	Welzen il wsp. (2011) A twice daily posaconazole dosing algorithm for children with chronic granulomatous disease. Volume 30, Number 9, September 2011, 794-797
De Ravin 2011	De Ravin S.S. i wsp. (2011) Geosmithia argillacea: An Emerging Cause of Invasive Mycosis in Human Chronic Granulomatous Disease. <i>Clinical Infectious Diseases</i> 2011;52(6):e136–e143
Kepenekli 2014	Kepenekli E. (2014) Refractory invasive aspergillosis controlled with posaconazole and pulmonary surgery in a patient with chronic granulomatous disease: case report. <i>Italian Journal of Pediatrics</i> 2014, 40:2 doi:10.1186/1824-7288-40-2
Machouart 2011	Machouart M i wsp. (2011) Emergence of Disseminated Infections Due to Geosmithia argillacea in Patients with Chronic Granulomatous Disease Receiving Long-Term Azole Antifungal Prophylaxis. <i>JOURNAL OF CLINICAL MICROBIOLOGY</i> , Apr. 2011, p. 1681–1683
Henckaerts 2011	Henckaerts L. i wsp. (2011) Long-term treatment of refractory invasive fungal infection with posaconazole: additive value of therapeutic drug monitoring. <i>Acta Clinica Belgica</i> , 2011; 66-3
Wildenbeest 2010	Wildenbeest J.G. (2010) Rhizopus Oryzae Skin Infection Treated With Posaconazole in a Boy With Chronic Granulomatous Disease. <i>The Pediatric Infectious Disease Journal</i> • Volume 29, Number 6, June 2010, 578
Hodiamont 2009	C.J. Hodiamont, Multiple-azole-resistant Aspergillus fumigatus osteomyelitis in a patient with chronic granulomatous disease successfully treated with long-term oral posaconazole and surgery, <i>Medical Mycology</i> March 2009, 47, 217-220
Notheis 2006	Notheis G. (2006) Posaconazole for treatment of refractory invasive fungal disease. <i>Mycoses</i> , 49 (Suppl. 1), 37–41
Cho 2015	Cho SY, Lee DG, Choi SM, Posaconazole for primary antifungal prophylaxis in patients with acute myeloid leukaemia or myelodysplastic syndrome during remission induction chemotherapy: a single-centre retrospective study in Korea and clinical considerations, <i>Mycoses</i> . 2015 Sep;58(9):565-71
Dahlén 2015	Dahlén T, Kalin M, Cederlund K, Decreased invasive fungal disease but no impact on overall survival by posaconazole compared to fluconazole prophylaxis: a retrospective cohort study in patients receiving induction therapy for acute myeloid leukaemia/myelodysplastic syndromes, <i>Eur J Haematol</i> . 2016 Feb;96(2):175-80
Cornely 2007	Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, Perfect J, Ullmann AJ, Walsh TJ, Helfgott D, Holowiecki J, Stockelberg D, Goh YT, Petrini M, Hardalo C, Suresh R, Angulo-Gonzalez D. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. <i>N Engl J Med</i> . 2007 Jan 25;356(4):348-59.
Cornely 2008	Cornely OA, Ullmann AJ. Numbers needed to treat with posaconazole prophylaxis to prevent invasive fungal infection and death. <i>Clin Infect Dis</i> . 2008 May 15;46(10):1626-7.
Xu 2013	S.-X. Xu, J.-L. Shen, X.-F. Tang, B. Feng, Newer Antifungal Agents for Fungal Infection Prevention During Hematopoietic Cell Transplantation: A Meta-Analysis, <i>Transplantation Proceedings</i> , 45, 407–414 (2013)
Ping 2013	B. Ping, Y. Zhu, Y. Gao, C. Yue, B. Wu, Second- versus first-generation azoles for antifungal prophylaxis in hematology patients: a systematic review and meta-analysis, <i>Ann Hematol</i> (2013) 92:831–839
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
ESCMID 2012	Ullmann A. J. et al., ESCMID* guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: adults with haematological malignancies and after haematopoietic stem cell transplantation (HCT), <i>Clin Microbiol Infect</i> 2012; 18 (Suppl. 7): 53–67
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, <i>Clinical Infectious Diseases</i> 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
ASBMT 2009	Tomblyn M et al, Guidelines for Preventing Infectious Complications among Hematopoietic Cell Transplantation Recipients: A Global Perspective, <i>Biol Blood Marrow Transplant</i> 15: 1143-1238 (2009) _ 2009 American Society for Blood and Marrow Transplantation
GSHO 2009	Cornely OA, Böhme A, Buchheidt D, Einsele H, Heinz WJ, Karthaus M, Krause SW, Krüger W, Maschmeyer G, Penack O, Ritter J, Ruhnke M, Sandherr M, Sieniawski M, Vehreschild J-J, Wolf H-H, and Ullmann AJ. Primary prophylaxis of invasive fungal infections in patients with hematologic malignancies. Recommendations of the Infectious Diseases Working Party of the German Society for Haematology and Oncology. <i>Haematologica</i> 2009; 94:113-122
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, <i>Lancet Oncol</i> 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
Slawin 2008	Slavin M.A, Introduction to the updated Australian and New Zealand consensus guidelines for the use of antifungal agents in the haematology/oncology setting, 2008 Journal compilation © 2008 Royal Australasian College of Physicians
Bonilla 2005	Bonilla F.A., et al. (2005) Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. <i>Annals of Allergy, Asthma and Immunology</i> 94:S1-S63
Pozostałe publikacje	
ChPL Noxafil	Charakterystyka Produktu Leczniczego Noxafil (11.2014)
Szczeklik 2013	Gajewski P., Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych, Medycyna Praktyczna, Kraków, 2013.
Szczeklik 2015	Gajewski P., Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych, Medycyna Praktyczna, Kraków, 2015
Senatorski 2009	Kulus M., Senatorski G., Niedobory odporności, W: Senatorski G., Immunologia kliniczna, Wyd. I, wyd. Czelej, Lublin, 2009:73.
Chybicka 2008	Wachowiak J., Podstawy przeszczepiania komórek krwiotwórczych w onkologii i hematologii dziecięcej, W: Chybicka A., Sawicz-Birkowska K., Onkologia i hematologia dziecięca, Wyd.I, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 2008:579.
Chybicka 2011	Chybicka A, Nowe strategie leczenia grzybic inwazyjnych u dzieci, <i>Zakażenia</i> , 3/2011, http://www.zakazenia.org.pl/index.php?okno=7&id=931&art_type=11
Giebel 2013	S. Gibel, Transplantacja krwiotwórczych komórek macierzystych. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2013 r. PUO 2013
Kubicka 2008	Kubicka K., Kawalec W. (red.) <i>Pediatrics. Podręcznik dla studentów</i> . Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2008, Wydanie III
Styczyński 2014	Styczyński J, Leczenie zakażeń u dzieci ze schorzeniami onkohematologicznymi, <i>Postępy Nauk Medycznych</i> , t. XXVII, nr 4, 2014
Kałwak 2014	Kałwak K, Profilaktyka zakażeń grzybiczych u dzieci poddawanych transplantacjom komórek hematopoetycznych, <i>Acta haematologica polonica</i> 45 (2014) 354 – 359
Szałowska 2012	Szałowska D. (2012) Przewlekła choroba ziarniniakowa. <i>Klinika Pediatryczna</i> 20(1):26-30
Olczak-Kowalczyk 2006	Olczak-Kowalczyk D. i wsp. (2006) Przewlekła choroba ziarniniakowa – problem również stomatologiczny – na podstawie piśmiennictwa i doświadczeń własnych. <i>Czas. Stomatol.</i> , LIX, 9, 633-639

11. Załączniki

11.1. Wcześniejsze opracowania Agencji

- Raport nr: OT.434.16.2016 – „Noxafil (posaconazolum) we wskazaniach: ostra białaczka limfoblastyczna wysokiego ryzyka, nawrót ostrej białaczki limfoblastycznej, nawrót ostrej białaczki szpikowej u dzieci poniżej 18 r.ż.”;
- Raport nr AOTMiT-BOR-434-10/2015 – „Noxafil (posaconazolum) w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych”;
- Raport nr: AOTM-OT-4350-1/2014 – „Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie ceny urzędowej leku Noxafil (pozakonazol) we wskazaniu: zapobieganie inwazyjnym zakażeniom grzybiczym u pacjentów po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych z chorobą przeszczep przeciw gospodarzowi”;
- Raport nr: AOTM-OT-4352-1/2014 – „Wniosek o objęcie refundacją leku Noxafil (pozakonazol) we wskazaniu: zapobieganie inwazyjnym zakażeniom grzybiczym u pacjentów z ostrą białaczką szpikową lub zespołem mielodysplastycznym otrzymujących chemioterapię mogącą powodować długotrwałą neutropenię i u których jest duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych”;

11.2. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 13. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 04.06.2016 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba wyników
#20	Search (((("posaconazole" [Supplementary Concept]) OR (((posaconazole[Title/Abstract]) OR SCH-56592[Title/Abstract]) OR SCH 56592[Title/Abstract]) OR Noxafil[Title/Abstract]))) AND (((((((Hematopoietic Stem Cell Transplantation[Title/Abstract]) OR Transplantation, Hematopoietic Stem Cell[Title/Abstract]) OR Stem Cell Transplantation, Hematopoietic[Title/Abstract]) OR "Hematopoietic Stem Cell Transplantation"[Mesh])) OR (((((((((((Myelodysplastic Syndromes[Title/Abstract]) OR Syndrome, Myelodysplastic[Title/Abstract]) OR Syndromes, Myelodysplastic[Title/Abstract]) OR Dysmyelopoietic Syndromes[Title/Abstract]) OR Dysmyelopoietic Syndrome[Title/Abstract]) OR Syndrome, Dysmyelopoietic[Title/Abstract]) OR Syndromes, Dysmyelopoietic[Title/Abstract]) OR Hematopoietic Myelodysplasia[Title/Abstract]) OR Hematopoietic Myelodysplasias[Title/Abstract]) OR Myelodysplasia, Hematopoietic[Title/Abstract]) OR Myelodysplasias, Hematopoietic[Title/Abstract]) OR "Myelodysplastic Syndromes"[Mesh])) OR (("Granulomatous Disease, Chronic"[Mesh]) OR (((((((Granulomatous Disease, Chronic[Title/Abstract]) OR Chronic Granulomatous Disease[Title/Abstract]) OR Chronic Granulomatous Diseases[Title/Abstract]) OR Diseases, Chronic Granulomatous[Title/Abstract]) OR Granulomatous Diseases, Chronic[Title/Abstract]) OR Autosomal Recessive Chronic Granulomatous Disease[Title/Abstract]) OR X-Linked Chronic Granulomatous Disease[Title/Abstract]) OR X Linked Chronic Granulomatous Disease[Title/Abstract]))	158
#19	Search ("posaconazole" [Supplementary Concept]) OR (((posaconazole[Title/Abstract]) OR SCH-56592[Title/Abstract]) OR SCH 56592[Title/Abstract]) OR Noxafil[Title/Abstract])	1783
#18	Search (((((((Hematopoietic Stem Cell Transplantation[Title/Abstract]) OR Transplantation, Hematopoietic Stem Cell[Title/Abstract]) OR Stem Cell Transplantation, Hematopoietic[Title/Abstract]) OR "Hematopoietic Stem Cell Transplantation"[Mesh])) OR (((((((((((((((Myelodysplastic Syndromes[Title/Abstract]) OR Syndrome, Myelodysplastic[Title/Abstract]) OR Syndromes, Myelodysplastic[Title/Abstract]) OR Dysmyelopoietic Syndromes[Title/Abstract]) OR Dysmyelopoietic Syndrome[Title/Abstract]) OR Syndrome, Dysmyelopoietic[Title/Abstract]) OR Syndromes, Dysmyelopoietic[Title/Abstract]) OR Hematopoietic Myelodysplasia[Title/Abstract]) OR Hematopoietic Myelodysplasias[Title/Abstract]) OR Myelodysplasia, Hematopoietic[Title/Abstract]) OR Myelodysplasias, Hematopoietic[Title/Abstract]) OR "Myelodysplastic Syndromes"[Mesh])) OR (("Granulomatous Disease, Chronic"[Mesh]) OR (((((((Granulomatous Disease, Chronic[Title/Abstract]) OR Chronic Granulomatous Disease[Title/Abstract]) OR Chronic Granulomatous Diseases[Title/Abstract]) OR Diseases, Chronic Granulomatous[Title/Abstract]) OR Granulomatous Diseases, Chronic[Title/Abstract]) OR Autosomal Recessive Chronic Granulomatous Disease[Title/Abstract]) OR X-Linked Chronic Granulomatous Disease[Title/Abstract]) OR X Linked Chronic Granulomatous Disease[Title/Abstract]))	67006
#17	Search (((Hematopoietic Stem Cell Transplantation[Title/Abstract]) OR Transplantation, Hematopoietic Stem Cell[Title/Abstract]) OR Stem Cell Transplantation, Hematopoietic[Title/Abstract]) OR "Hematopoietic Stem Cell Transplantation"[Mesh]	42452
#16	Search ((Hematopoietic Stem Cell Transplantation[Title/Abstract]) OR Transplantation, Hematopoietic Stem Cell[Title/Abstract]) OR Stem Cell Transplantation, Hematopoietic[Title/Abstract]	27334

#15	Search "Hematopoietic Stem Cell Transplantation"[Mesh]	31459
#13	Search (((((((((((Myelodysplastic Syndromes[Title/Abstract]) OR Syndrome, Myelodysplastic[Title/Abstract]) OR Syndromes, Myelodysplastic[Title/Abstract]) OR Dysmyelopoietic Syndromes[Title/Abstract]) OR Dysmyelopoietic Syndrome[Title/Abstract]) OR Syndrome, Dysmyelopoietic[Title/Abstract]) OR Syndromes, Dysmyelopoietic[Title/Abstract]) OR Hematopoietic Myelodysplasia[Title/Abstract]) OR Hematopoietic Myelodysplasias[Title/Abstract]) OR Myelodysplasia, Hematopoietic[Title/Abstract]) OR Myelodysplasias, Hematopoietic[Title/Abstract])) OR "Myelodysplastic Syndromes"[Mesh]	21736
#12	Search (((((((((((Myelodysplastic Syndromes[Title/Abstract]) OR Syndrome, Myelodysplastic[Title/Abstract]) OR Syndromes, Myelodysplastic[Title/Abstract]) OR Dysmyelopoietic Syndromes[Title/Abstract]) OR Dysmyelopoietic Syndrome[Title/Abstract]) OR Syndrome, Dysmyelopoietic[Title/Abstract]) OR Syndromes, Dysmyelopoietic[Title/Abstract]) OR Hematopoietic Myelodysplasia[Title/Abstract]) OR Hematopoietic Myelodysplasias[Title/Abstract]) OR Myelodysplasia, Hematopoietic[Title/Abstract]) OR Myelodysplasias, Hematopoietic[Title/Abstract]	13777
#11	Search "Myelodysplastic Syndromes"[Mesh]	17679
#8	Search ("Granulomatous Disease, Chronic"[Mesh]) OR (((((((Granulomatous Disease, Chronic[Title/Abstract]) OR Chronic Granulomatous Disease[Title/Abstract]) OR Chronic Granulomatous Diseases[Title/Abstract]) OR Diseases, Chronic Granulomatous[Title/Abstract]) OR Granulomatous Diseases, Chronic[Title/Abstract]) OR Autosomal Recessive Chronic Granulomatous Disease[Title/Abstract]) OR X-Linked Chronic Granulomatous Disease[Title/Abstract]) OR X Linked Chronic Granulomatous Disease[Title/Abstract])	4667
#6	Search (((((((Granulomatous Disease, Chronic[Title/Abstract]) OR Chronic Granulomatous Disease[Title/Abstract]) OR Chronic Granulomatous Diseases[Title/Abstract]) OR Diseases, Chronic Granulomatous[Title/Abstract]) OR Granulomatous Diseases, Chronic[Title/Abstract]) OR Autosomal Recessive Chronic Granulomatous Disease[Title/Abstract]) OR X-Linked Chronic Granulomatous Disease[Title/Abstract]) OR X Linked Chronic Granulomatous Disease[Title/Abstract]	3906
#7	Search "Granulomatous Disease, Chronic"[Mesh]	2821
#3	Search (((posaconazole[Title/Abstract]) OR SCH-56592[Title/Abstract]) OR SCH 56592[Title/Abstract]) OR Noxafil[Title/Abstract]	1684
#2	Search "posaconazole" [Supplementary Concept]	902

Tabela 14. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 04.06.2016 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba wyników
1	exp posaconazole/	5573
2	posaconazole.ab, bt, kw.	2460
3	noxafil.ab, bt, kw.	18
4	sch 56592.ab, bt, kw.	57
5	sch56592.ab, bt, kw.	23
6	spriafil.ab, bt, kw.	0
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	5710
8	exp chronic granulomatous disease/	3657
9	granulomatous disease.ab, bt, kw.	4881
10	8 or 9	6360
11	exp myelodysplastic syndrome/	31999
12	myelodysplastic syndrome.ab, bt, kw.	11120
13	MDS.ab, bt, kw.	22907
14	myelodysplasia.ab, bt, kw.	3569
15	myelodysplastic syndromes.ab, bt, kw.	7726
16	syndrome, myelodysplastic.ab, bt, kw.	12
17	11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16	43858
18	exp hematopoietic stem cell transplantation/	44189
19	hematopoietic stem cell transplantation.ab, bt, kw.	17986
20	haematopoietic stem cell therapy.ab, bt, kw.	13
21	haematopoietic stem cell transplantation.ab, bt, kw.	2200
22	hematopoietic stem cell therapy.ab, bt, kw.	40
23	18 or 19 or 20 or 21 or 22	46879
24	10 or 17 or 23	92304
25	7 and 24	807

Tabela 15. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 04.06.2016 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba wyników
#1	posaconazole:ti,ab,kw or SCH-56592:ti,ab,kw or SCH 56592:ti,ab,kw or Noxafil:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	105
#2	MeSH descriptor: [Granulomatous Disease, Chronic] explode all trees	15
#3	Granulomatous Disease:ti,ab,kw or Granulomatous Diseases, Chronic:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	100
#4	#2 or #3	100
#5	MeSH descriptor: [Myelodysplastic Syndromes] explode all trees	296
#6	Myelodysplastic Syndrome:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	758
#7	#5 or #6	783
#8	MeSH descriptor: [Hematopoietic Stem Cell Transplantation] explode all trees	1097
#9	Hematopoietic Stem Cell Transplantation:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1886
#10	#8 or #9	1886
#11	#4 or #7 or #10	2693
#12	#1 and #11	24