



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.434.43.2016

Data ukończenia: 4 sierpnia 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-myelokathexis 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	7
3. Problem zdrowotny	8
3.1. Problem zdrowotny.....	8
3.2. Liczebność populacji wnioskowanej.....	11
4. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne	12
4.1. Charakterystyka wnioskowanych technologii.....	12
4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą	13
4.3. Alternatywne technologie medyczne.....	16
5. Opinie ekspertów.....	18
6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne.....	19
7. Wskazanie dowodów naukowych.....	28
7.2. Skuteczność praktyczna i kliniczna.....	28
7.3. Bezpieczeństwo stosowania	29
8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	30
8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	30
8.2. Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce	34
9. Podsumowanie	36
10. Piśmiennictwo	39
11. Załączniki	40
11.1. Wcześniejsze opracowania Agencji	40
11.2. Strategie wyszukiwania publikacji	40

Podstawowe informacje o zleceniu

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

2016-07-25
PLA.4600.140.2016.2.ISU

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej:

Noxafil we wskazaniach wymienionych w załączniku do przedmiotowego zlecenia, przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w ChPL w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2001 r. – prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271, z późn. zm.)

Typ zlecenia: na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 345 z późn. zm.), w związku z art. 31n pkt. 5 oraz art. 31s ust. 6 pkt 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 wskazaniach (choroba lub stan kliniczny wymienione w zleceniu):

w ramach listy aptecznej:

- ostra białaczka limfoblastyczna u dzieci do 18 roku życia – wtórna profilaktyka przeciwgrzybiczna, ukierunkowana na wcześniej występujące zakażenia grzybicze – do czasu zakończenia chemioterapii;
- chłoniaki złośliwe u dzieci do 18 roku życia - wtórna profilaktyka przeciwgrzybiczna, ukierunkowana na wcześniej występujące zakażenia grzybicze – do czasu zakończenia chemioterapii;
- nowotwory lite u dzieci do 18 roku życia - wtórna profilaktyka przeciwgrzybiczna, ukierunkowana na wcześniej występujące zakażenia grzybicze – do czasu zakończenia chemioterapii;

w ramach katalogu chemioterapii:

- ostra białaczka limfoblastyczna standardowego lub pośredniego ryzyka - u dzieci do 18 roku życia:
 - otrzymujących chemioterapię mogącą powodować długotrwałą neutropenię i u których jest duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych;
 - wtórna profilaktyka przeciwgrzybiczna, ukierunkowana na wcześniej występujące zakażenia grzybicze – do czasu zakończenia chemioterapii;
 - chłoniaki złośliwe - u dzieci do 18 roku życia:
 - otrzymujących chemioterapię mogącą powodować długotrwałą neutropenię i u których jest duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych;
 - wtórna profilaktyka przeciwgrzybiczna, ukierunkowana na wcześniej występujące zakażenia grzybicze – do czasu zakończenia chemioterapii;
 - nowotwory lite - u dzieci do 18 roku życia:
 - otrzymujących chemioterapię mogącą powodować długotrwałą neutropenię i u których jest duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych;
-

- wtórna profilaktyka przeciwgrzybiczna, ukierunkowana na wcześniej występujące zakażenia grzybicze – do czasu zakończenia chemioterapii.

1. Problem decyzyjny

Na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r. poz 345 z późn. zm.), w związku z art. 31n pkt. 5 oraz art. 31s ust 6 pkt 5 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. 2015 r., poz. 581 z późn. zm.), dnia 25.07.2016 r. pismem znak PLA.4600.140.2016.2.ISU Minister Zdrowia przekazał AOTMiT zlecenie dotyczące przygotowywania materiałów analitycznych odnośnie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Noxafil (posaconazolum) we wskazaniu innym niż wymienione w ChPL. Dnia 27.07.2016 r. pismem znak PLA.4600.140.2016.3.ISU, Agencja otrzymała aktualizację powyższego zlecenia i zgodnie z nim, w ramach niniejszego opracowania dokonano oceny leku Noxafil (posaconazolum) we wskazaniach:

- finansowanych w ramach listy aptecznej:
 - ostra białaczka limfoblastyczna u dzieci do 18 roku życia - wtórna profilaktyka przeciwgrzybiczna, ukierunkowana na wcześniej występujące zakażenia grzybicze - do czasu zakończenia chemioterapii;
 - chłoniaki złośliwe u dzieci do 18 roku życia - wtórna profilaktyka przeciwgrzybiczna, ukierunkowana na wcześniej występujące zakażenia grzybicze - do czasu zakończenia chemioterapii;
 - nowotwory łitte u dzieci do 18 roku życia - wtórna profilaktyka przeciwgrzybiczna, ukierunkowana na wcześniej występujące zakażenia grzybicze - do czasu zakończenia chemioterapii;
- finansowanych w ramach katalogu chemioterapii:
 - ostra białaczka limfoblastyczna standardowego lub pośredniego ryzyka - u dzieci do 18 roku życia:
 - otrzymujących chemioterapię mogącą powodować długotrwałą neutropenię i u których jest duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych;
 - wtórna profilaktyka przeciwgrzybiczna, ukierunkowana na wcześniej występujące zakażenia grzybicze - do czasu zakończenia chemioterapii;
 - chłoniaki złośliwe - u dzieci do 18 roku życia:
 - otrzymujących chemioterapię mogącą powodować długotrwałą neutropenię i u których jest duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych;
 - wtórna profilaktyka przeciwgrzybiczna, ukierunkowana na wcześniej występujące zakażenia grzybicze - do czasu zakończenia chemioterapii;
 - nowotwory łitte - u dzieci do 18 roku życia:
 - otrzymujących chemioterapię mogącą powodować długotrwałą neutropenię i u których jest duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych;
 - wtórna profilaktyka przeciwgrzybiczna, ukierunkowana na wcześniej występujące zakażenia grzybicze - do czasu zakończenia chemioterapii;

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 aptecznej:

- 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.

Preparat Noxafil jest również finansowany ze środków publicznych w ramach 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”;
- załącznik C.0.14.b „Ostra białaczka limfoblastyczna wysokiego ryzyka u dzieci poniżej 18 roku życia”; „Nawrót ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci poniżej 18 roku życia”; „Nawrót ostrej białaczki szpikowej u dzieci poniżej 18 roku życia”.

Źródło: Obwieszczenie MZ z dnia 29 czerwca 2016 r.

Jak przedstawiono powyżej wskazania dotyczące ostrej białaczki limfoblastycznej są już częściowo finansowane w ramach katalogu chemioterapii (załącznik C.0.14.b).

Należy zwrócić uwagę, iż AOTMiT w krótkim czasie otrzymał zlecenia na wykonanie oceny zasadności zastosowania leku Noxafil w kilku pokrewnych i nachodzących na siebie wskazaniach off-label (np. pacjenci po przeszczepie komórek krwiotwórczych, która jest metodą leczenia większości nowotworów o podłożu hematologicznym). Noxafil jest lekiem przeciwgrzybiczym i jego skuteczność nie jest bezpośrednio uzależniona od pierwotnej jednostki chorobowej. Agencja zwraca uwagę na sposób rejestracji leku przez FDA, gdzie zamiast odwoływać się do poszczególnych jednostek chorobowych, w przebiegu których może dojść do wystąpienia zakażenia grzybiczego, lek zarejestrowano w populacji pacjentów >13 r.ż., znajdujących się w grupie wysokiego ryzyka wystąpienia zakażeń grzybiczych, ze względu na ciężkie niedobory odporności.

2. Problem zdrowotny

2.1. Problem zdrowotny

Inwazyjne zakażenia grzybicze u pacjentów pediatrycznych < 18 r.ż.:

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

Definicja

Ostra białaczka limfoblastyczna

Ostre białaczki limfoblastyczne (ALL, ang. *acute lymphoblastic leukemia*) stanowią heterogenną pod względem cech morfologicznych, immunologicznych, cytogenetycznych i molekularnych grupę złośliwych nowotworowych chorób krwi, które charakteryzują się klonalną proliferacją komórek progenitorowych pochodzących z linii limfocytów B lub T w szpiku kostnym, krwi i innych organach. Transformacja nowotworowa może nastąpić na każdym etapie kolejnych stadiów różnicowania prawidłowej linii limfoidalnej. Według WHO kod C91.0 należy wykorzystywać wyłącznie w odniesieniu do białaczki z prekursorowych komórek T (T-ALL) i B (B-ALL).

Chłoniaki złośliwe

Chłoniaki złośliwe to grupa chorób nowotworowych wywodzących się z układu chłonnego, charakteryzująca się klonalnym rozrostem komórek limfoidalnych odpowiadających różnym stadiom zróżnicowania prawidłowych limfocytów B, T lub naturalnych komórek cytotoksycznych.

W ramach klasyfikacji ICD -10 wyróżniono następujące typy chłoniaków:

- C81 - Ziarnica złośliwa (choroba Hodgkina);
- C82 - Chłoniak nieziarniczny guzkowy (grudkowy);
- C83 - Chłoniak nieziarniczny rozlany;
- C84 - Obwodowy i skórny chłoniak z komórek T;
- C85 - Inne i nieokreślone postacie chłoniaka nieziarnicznego;

- C88 - Złośliwe choroby immunoproliferacyjne;
- C90 - Szpiczak mnogi i nowotwory złośliwe z komórek plazmatycznych;
- C91 - Białaczka limfatyczna

Nowotwory lite

Jako nowotwory lite definiuje się zmianę nowotworową o określonej lokalizacji lub właściwościach kliniczno-biologicznych. Do tej kategorii można zakwalifikować zdecydowaną większość nowotworów niehematologicznych.

[Źródło: Szczeklik 2015].

Grzybice inwazyjne

W trakcie leczenia onkologicznego 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*.

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 wywołana przez *Cryptococcus neoformans* jest oportunistycznym zakażeniem obejmującym układ oddechowy lub nerwowy, charakterystycznym dla dzieci z obniżoną odpornością. Powikłaniem po zakażeniu OUN jest upośledzenie rozwoju psychoruchowego.
- Blastomikoza dotyczy tylko osoby o obniżonej odporności, rzadko dzieci. Rozpoczyna się w płucach, ale często rozsiewa się na inne narządy.

[Źródło: Szczeklik 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 nieziarniczy;
 - 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

Zakażenia grzybicze

Inwazyjne zakażenia grzybicze są jednym z powikłań chemioterapii oraz innych, obniżających naturalną odporność organizmu, metod leczenia chorób nowotworowych. 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 łączyoną 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 (siarczan cholesterolu), amfoterycyna B lipidowa, nystatyna, natamycyna) – ich mechanizm działania polega na wiązaniu się z ergosterolem (składnik błony komórkowej grzybów), czego efektem jest zwiększenie jej przepuszczalności i liza komórki grzyba;
- azole (imidazole – ketokonazol, triazole – flukonazol, itraconazol, nowe triazole (II generacja) – worykonazol, pozakonazol, rawukonazol) – substancje te blokują działanie enzymów, odgrywających istotną rolę w syntezie ergosterolu;
- antymetabolity (analogi nukleozydowe) – flucytozyna – hamuje syntezę kwasów nukleinowych;
- echinokandyny – kaspofungina, mikafungina, anidulafungina – hamują syntezę glukanu (składnik ściany komórkowej grzybów).

[Źródło: AOTM-OT-4350-1/2014]

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

Oprócz farmakoterapii, istotnym elementem jest przestrzeganie szczególnych zasad higieny, mycie rąk środkami grzybobójczymi i bakteriobójczymi przed kontaktem z dziećmi, stosowanie jednorazowego sprzętu medycznego. Zaleca się również szczególną dbałość o stan naturalnych barier ustroju pacjenta oraz stosowanie odpowiedniej diety, pozbawionej surowych owoców i warzyw.

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; Kałwak, 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]

2.2. Liczebność populacji wnioskowanej

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

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

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

3. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne

3.1. 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 (posaconazol)	
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	<p>Wskazania finansowane w ramach listy aptecznej:</p> <ul style="list-style-type: none"> ostra białaczka limfoblastyczna u dzieci do 18 roku życia - wtórna profilaktyka przeciwgrzybicza, ukierunkowana na wcześniej występujące zakażenia grzybicze - do czasu zakończenia chemioterapii; chłoniaki złośliwe u dzieci do 18 roku życia - wtórna profilaktyka przeciwgrzybicza, ukierunkowana na wcześniej występujące zakażenia grzybicze - do czasu zakończenia chemioterapii; nowotwory łagodne u dzieci do 18 roku życia - wtórna profilaktyka przeciwgrzybicza, ukierunkowana na wcześniej występujące zakażenia grzybicze - do czasu zakończenia chemioterapii; <p>Wskazania finansowane w ramach katalogu chemioterapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> ostra białaczka limfoblastyczna standardowego lub pośredniego ryzyka - u dzieci do 18 roku życia: otrzymujących chemioterapię mogącą powodować długotrwałą neutropenię i u których jest duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych oraz wtórna profilaktyka przeciwgrzybicza, ukierunkowana na wcześniej występujące zakażenia grzybicze - do czasu zakończenia chemioterapii; chłoniaki złośliwe - u dzieci do 18 roku życia: otrzymujących chemioterapię mogącą powodować długotrwałą neutropenię i u których jest duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych oraz wtórna profilaktyka przeciwgrzybicza, ukierunkowana na wcześniej występujące zakażenia grzybicze - do czasu zakończenia chemioterapii; nowotwory łagodne - u dzieci do 18 roku życia: otrzymujących chemioterapię mogącą powodować długotrwałą neutropenię i u których jest duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych oraz wtórna profilaktyka przeciwgrzybicza, ukierunkowana na wcześniej występujące zakażenia grzybicze - do czasu zakończenia chemioterapii;
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; kokcydioidomikoza 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]

3.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Preparat Noxafil (posaconazol) był już kilkakrotnie oceniany przez Agencję, jednak przeprowadzone prace nie obejmowały bezpośrednio wskazań z przedmiotowego zlecenia

W lipcu 2016 r. Rada Przejrzystości **uznała za niezasadne** (opinia nr 203/2016) objęcie refundacją leku Noxafil (posaconazolum) w postaci zawiesiny doustnej, 40 mg/ml, 105 ml, kod EAN 5909990335244, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj.:

- 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;

Jednocześnie Rada Przejrzystości **uznała za zasadne** (opinia nr 2013/2016) objęcie refundacją leku Noxafil (posaconazolum), zawiesina doustna, 40 mg/ml, 105 ml, kod EAN 5909990335244, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj.: ostra białaczka limfoblastyczna wysokiego ryzyka, nawrót ostrej białaczki limfoblastycznej, nawrót ostrej białaczki szpikowej u dzieci powyżej 13 r. ż. z nietolerancją flukonazolu lub/i itraconazolu.

W uzasadnieniu Rada podała, że zgodnie z rekomendacjami dotyczącymi populacji pacjentów pediatrycznych substancja czynna posakonazol jest wskazana w profilaktyce zakażeń grzybiczych jedynie u dzieci w wieku 13 lat lub starszych. Rada Przejrzystości wydała opinię pozytywną w tym wskazaniu (opinia Rady 221/2014) z ograniczeniami do grup najwyższego ryzyka i nietolerujących flukonazolu lub itraconazolu. Zwróciła również uwagę na ograniczone dane w zakresie bezpieczeństwa stosowania tego leku u pacjentów poniżej 13 r. ż. Od tego czasu nie pojawiły się nowe dane naukowe świadczące o wyższej skuteczności i lepszym profilu bezpieczeństwa omawianego leku w grupie pacjentów poniżej 18 r.ż.

W lipcu 2016 roku Rada Przejrzystości wydała **negatywną opinię** (nr 204/2016) w sprawie objęcia refundacją leku Noxafil w postaci zawiesiny doustnej, 40mg/ml, 105 ml, kod EAN 5909990335244, zawierających substancję czynną posaconazolum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego:

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

Jednocześnie Rada Przejrzystości **uznała za zasadne** objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną posaconazolum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj.:

- przewlekła choroba ziarniniakowa charakteryzująca się wysoką częstością grzybiczych zakażeń narządowych z nietolerancją na flukonazol lub/i itraconazol;

- zespół mielodysplastyczny (MDS) u dzieci powyżej 13 r.ż. przygotowywanych do przeszczepienia komórek krwiotwórczych;
- stan po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych u dzieci powyżej 13 z nietolerancją na flukonazol lub/i itraconazol - wtórna profilaktyka przeciwgrzybicza, ukierunkowana na wcześniej występujące zakażenia grzybicze, do czasu stabilnego wszczepienia i zakończenia leczenia immunosupresyjnego.

W uzasadnieniu Rada podała, iż zgodnie z rekomendacjami dotyczącymi populacji pacjentów pediatrycznych substancja czynna posakonazol jest wskazana w profilaktyce zakażeń grzybiczych jedynie u dzieci w wieku 13 lat lub starszych. Od tego czasu nie pojawiły się nowe dane naukowe świadczące o wyższej skuteczności i lepszym profilu bezpieczeństwa omawianego leku w grupie pacjentów poniżej 18 r.ż. Dowody naukowe słabej jakości, rekomendacje kliniczne i opinie ekspertów potwierdziły opcjonalną wartość terapeutyczną posakonazolu we wnioskowanym wskazaniu u dzieci powyżej 13 r.ż.

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.

W lipcu 2014 r., 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 (posaconazolum) 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 aspergilozą i nietolerujących flukonazolu lub itraconazolu. W wydanej opinii RP zwróciła uwagę na ograniczenie danych w zakresie bezpieczeństwa stosowania leku u chorych <13 r.ż.

W marcu 2014 r. Rada Przejrzystości przedstawiła dwa stanowiska, a Prezes Agencji wydał dwie rekomendacje dotyczące leku Noxafil. w zarejestrowanych wskazaniach:

- 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 (Rekomendacja nr 79/2014) przychylił się do stanowiska RP nr 88/2014 i **zarekomendował objęcie refundacją** produktu Noxafil w tym wskazaniu. Swoją decyzję uzasadnił, powołując się na dowody naukowe, które chociaż zostały ocenione jako słabej jakości, to potwierdziły skuteczność pozakonazolu w porównaniu z flukonazolem i itraconazolem we wnioskowanym wskazaniu. W rekomendacji Prezes Agencji umieścił również zalecenie dotyczące znaczącego obniżenia ceny leku lub wprowadzenia skutecznych mechanizmów dzielenia ryzyka, co powinno być warunkiem refundacji.

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

- zapobieganie inwazyjnym zakażeniom grzybiczym u pacjentów po przeszczepieniu szpiku (HSCT), którzy otrzymują duże dawki leków immunosupresyjnych z powodu choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi i u których jest duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych.

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

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Przedmiot stanowiska/opinii/rekomendacji	Stanowiska i opinie RP oraz rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMIT
Opinia RP nr 204/2016 z dnia 18 lipca 2016 r.	<p>Objęcie refundacją leku Noxafil w postaci zawiesiny doustnej, 40mg/ml, 105 ml, kod EAN 5909990335244 zawierających substancję czynną posaconazolum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przewlekła choroba ziarniniakowa charakteryzująca się wysoką częstością grzybiczych zakażeń narządowych; • zespół mielodysplastyczny (MDS) u dzieci poniżej 18 roku życia przygotowywanych do przeszczepienia komórek krwiotwórczych; <p>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</p>	Opinia negatywna
	<p>Objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną posaconazolum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przewlekła choroba ziarniniakowa charakteryzująca się wysoką częstością grzybiczych zakażeń narządowych z nietolerancją na flukonazol lub/i itraconazol, • zespół mielodysplastyczny (MDS) u dzieci powyżej 13 r.ż. przygotowywanych do przeszczepienia komórek krwiotwórczych; <p>stan po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych u dzieci powyżej 13 z nietolerancją na flukonazol lub/i itraconazol - wtórna profilaktyka przeciwgrzybicza, ukierunkowana na wcześniej występujące zakażenia grzybicze, do czasu stabilnego wszczepienia i zakończenia leczenia immunosupresyjnego.</p>	Opinia pozytywna
Opinia RP nr 203/2016 z dnia 18 lipca 2016 r.	<p>Objęcie refundacją leku Noxafil (posaconazolum) w postaci zawiesiny doustnej, 40 mg/ml, 105 ml, kod EAN 5909990335244, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. 	Opinia negatywna
	<p>Objęcie refundacją leku Noxafil (posaconazolum), zawiesina doustna, 40 mg/ml, 105 ml, kod EAN 5909990335244, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj.: ostra białaczka limfoblastyczna wysokiego ryzyka, nawrót ostrej białaczki limfoblastycznej, nawrót ostrej białaczki szpikowej u dzieci powyżej 13 r.ż. z nietolerancją flukonazolu lub/i itraconazolu.</p>	Opinia pozytywna
Opinia RP nr 197/2015 z dnia 21 września 2015 r.	<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>	Opinia pozytywna
Opinia RP nr 221/2014 z dnia 28 lipca 2014 r.	<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, 	Opinia pozytywna

Nr i data wydania	Przedmiot stanowiska/opinii/rekomendacji	Stanowiska i opinie RP oraz rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<ul style="list-style-type: none"> jako lek dostępny na receptę we wskazaniu: we wtórnej profilaktyce przeciwgrzybiczej po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych u pacjentów <18 r.ż., ukierunkowanej na wcześniej występujące zakażenia grzybicze, do czasu stabilnego wszczepienia i zakończenia leczenia immunosupresyjnego, pacjenci <18 r.ż. z ostrą białaczką limfoblastyczną wysokiego ryzyka, z nawrotem ostrej białaczki limfoblastycznej lub ostrej białaczki szpikowej. 	
Stanowisko RP nr 88/2014 z dnia 24 marca 2014 r. Rekomendacja Prezesa AOTM nr 79/2014 z dnia 24 marca 2014 r.	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.	Stanowisko i rekomendacja pozytywna
Stanowisko RP nr 89/2014 z dnia 24 marca 2014 r. Rekomendacja Prezesa AOTM nr 80/2014 z dnia 24 marca 2014 r.	Ocena leku Noxafil (pozakonazol) we wskazaniu: zapobieganie inwazyjnym zakażeniom grzybiczym u pacjentów po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych z chorobą przeszczep przeciw gospodarzowi.	Stanowisko i rekomendacja negatywna

3.3. Alternatywne technologie medyczne

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

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

Należy zwrócić uwagę na szeroko definiowane wskazania *off-label*, w których worykonazol jest finansowany, tj. (...) u pacjentów wysokiego ryzyka z zespołami przebiegającymi z niedoborami odporności, Zgodnie z 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.

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

Tabela 4. Porównanie wskazań – leki przeciwgrzybicze – pochodne triazoli

Grupa leków	Wskazanie zarejestrowane	Off - label	Refundacja	
			Katalog	Off - label
flukonazol	W leczeniu następujących zakażeń u dorosłych: <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; 	Brak	Leki dostępne na receptę	Brak

Grupa leków	Wskazanie zarejestrowane	Off - label	Refundacja	
			Katalog	Off - label
	<ul style="list-style-type: none"> przewlekłe zanikowe drożdżakowe zapalenie jamy ustnej (związane ze stosowaniem protez zębowych), jeśli higiena jamy ustnej lub leczenie miejscowe są niewystarczające; 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. 			
itakonazol	<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; itakonazol jest wskazany tylko wtedy, gdy leczenie pierwszego rzutu jest nieskuteczne, histoplazmoza, blastomikoza, -sporotrychoza, parakokcydioidomikoza, inne, rzadko występujące, układowe lub tropikalne zakażenia grzybicze). 	Zakażenia grzybicze u pacjentów po przeszczepie szp ku profilaktyka	Leki dostępne na receptę	Leki dostępne na receptę
worykonazol	<p>W leczeniu zakażeń u pacjentów dorosłych i dzieci w wieku 2 lat i starszych:</p> <ul style="list-style-type: none"> Inwazyjna aspergiloza. Kandydemia u pacjentów bez neutropenii. Ciężkie, oporne na flukonazol zakażenia inwazyjne wywołane przez <i>Candida</i> (w tym <i>C. krusei</i>). Ciężkie zakażenia grzybicze wywołane przez <i>Scedosporium spp.</i> i <i>Fusarium spp.</i> <p>Profilaktyka inwazyjnych zakażeń grzybiczych u pacjentów wysokiego ryzyka po allogenicznym przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych (HSCT)</p>	Profilaktyka inwazyjnych zakażeń grzybiczych u pacjentów wysokiego ryzyka z zespołami przebiegającymi z niedoborami odporności	Leki dostępne na receptę i w ramach chemioterapii	Leki dostępne na receptę

4. Opinie ekspertów

Agencja zwróciła się z prośbą o przekazanie stanowisk do ekspertów klinicznych odnośnie dalszego finansowania przedmiotowej technologii medycznej. Do dnia zakończenia prac nad niniejszym raportem otrzymano 1 opinię, jednak nie została ona dopuszczona do procedowania ze względu na konflikt interesów.

5. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Dnia 28.07.2016 r. przeprowadzono wyszukiwanie rekomendacji i wytycznych klinicznych. W jego ramach nie odnaleziono nowych, nieuwzględnionych we wcześniejszych opracowaniach Agencji dokumentów. Poniżej przedstawiono opisy rekomendacji odnalezionych podczas prac nad wcześniejszymi opracowaniami Agencji dotyczącymi profilaktyki i leczenia zakażeń grzybiczych preparatem Noxafil.

Dodatkowo w niniejszym raporcie Agencji przedstawiono również opis nieopublikowanej wcześniej, przekazanej wraz z przedmiotowym zleceniem, polskiej rekomendacji „*Standardy postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w inwazyjnej chorobie grzybiczej u dzieci: rekomendacje Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej*” (PTOHD 2016). W opracowaniu uwzględniono łącznie 10 rekomendacji:

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

Podsumowanie rekomendacji

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

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

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

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

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

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Populacja pediatryczna		
Polska	PTOHD <i>Polskie Towarzystwo Onkologii i Hematologii Dziecięcej</i> W wytycznych przedstawiono informację o konfliktach interesów autorów	Zalecenia dotyczące profilaktyki inwazyjnej choroby grzybiczej u dzieci: 1. Pierwotna profilaktyka przeciwgrzybicza, która swoim działaniem obejmować będzie grzyby pleśniowe, zalecana jest u dzieci z grupy wysokiego ryzyka, do których należą: - wszyscy pacjenci poddawani terapii z powodu ostrej białaczki limfoblastycznej , ostrej białaczki szpikowej, zespołu mielodysplastycznego, ciężkiej anemii plastycznej, przewlekłej choroby ziarniniakowej, ciężkiego złożonego niedoboru odporności oraz u pacjentów po przeszczepieniu allogenicznych komórek krwiotwórczych. Lekiem z wyboru jest doustny pozakonazol. W czasie stosowania pozakonazolu nie zaleca się równoległego podawania inhibitorów pompy protonowej, a w przypadku konieczności zastosowania alkaloidów <i>Vinca</i> niezbędne jest czasowe odstawienie azolu. W czasie stosowania mykafunginy należy monitorować funkcje wątroby. Można również rozważyć zastosowanie flukonazolu, jednak trzeba pamiętać o jego skuteczności jedynie w profilaktyce infekcji <i>Candida albicans</i> . 2. Pierwotna profilaktyka przeciwgrzybicza u dzieci po przeszczepieniu allogenicznych komórek krwiotwórczych (allo-HSCT) jest rekomendowana w fazie neutropenii do czasu uzyskania rekonstrukcji hematologicznej. Opcje terapeutyczne obejmują flukonazol (aktywny jedynie wobec grzybów drożdżowych), mykafunginę, pozakonazol lub worykonazol. Ze

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		<p>względu na interakcje, nie należy stosować preparatów azolowych (z wyjątkiem flukonazolu) podczas chemioterapii wysokodawkowej.</p> <p>3. Zaleca się kontynuację profilaktyki przeciwgrzybiczej do osiągnięcia rekonstytucji immunologicznej u pacjentów po uzyskaniu rekonstytucji hematologicznej po allo-HSCT, bez objawów GVHD (ang. <i>graft-versus-ost-disease</i>, choroba przeszczep-przeciwno-gospodarzowi) otrzymujących standardową immunosupresję. U pacjentów poddanych zintensyfikowanemu leczeniu immunosupresyjnemu z powodu GVHD należy zastosować profilaktykę pierwotną wobec zakażeń grzybami pleśniowymi i drożdżowymi. Opcje terapeutyczne obejmują pozakonazol i worykonazol.</p> <p>4. U dzieci poddawanych przeszczepieniu autologicznych komórek krwiotwórczych (auto-HSCT) należy rozważyć zastosowanie flukonazolu w pierwotnej profilaktyce infekcji <i>Candida albicans</i>, a w przypadku kolonizacji <i>C. glabrata</i> / <i>C. krusei</i> rozważyć zastosowanie mykafunginy lub kaspofunginy.</p> <p>5. Pierwotna profilaktyka przeciwgrzybicza u dzieci z grupy niskiego ryzyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> - po przeszczepieniu autologicznych komórek krwiotwórczych oraz u chorych poddawanych chemioterapii z powodu pozostałych chorób nowotworowych, jest wskazana w wybranych przypadkach w zależności od stwierdzenia dodatkowych czynników ryzyka (neutropenia > 10 dni; sterydoterapia w dawce co najmniej 0,3 mg/kg/dobę przez okres co najmniej 3 tygodni; terapia immunosupresyjna prowadzona aktualnie lub w ciągu poprzedzających 90 dni). <p>6. Wtórna profilaktyka przeciwgrzybicza u dzieci jest rekomendowana i ukierunkowana na wcześniej występujący czynnik etiologiczny. Czas stosowania: do ustąpienia fazy neutropenicznej lub stosowania immunosupresji. W profilaktyce zaleca się stosowanie pozakonazolu lub worykonazolu.</p> <p>Zalecenia dotyczące empirycznej terapii przeciwgrzybiczej u dzieci:</p> <p>Empiryczną terapię przeciwgrzybiczną należy wdrożyć szczególnie u dzieci z ostrymi białaczkami, dzieci po HSCT, u chorych z GVHD lub leczonych cyklosporyną z innego powodu. Terapia ta polega na podawaniu leków przeciwgrzybiczych u pacjentów z neutropenią, u których pomimo leczenia antybiotykami o szerokim spektrum, stwierdza się przetrwałą lub nawrotową gorączkę, przy jednoczesnym braku klinicznych i laboratoryjnych cech grzybic. Należy rozpocząć ją po 96 godzinach od pojawienia się gorączki i kontynuować do czasu ustąpienia neutropenii. Lekami stosowanymi w empirycznej terapii przeciwgrzybiczej u dzieci są głównie kaspofungina, liposomalna amfoterycyna B i kompleks lipidowy amfoterycyny B.</p> <p>Zalecenia dotyczące leczenia inwazyjnej kandydozy:</p> <p>Lekami zalecanymi są kaspofungina, mykafungina, oraz liposomalna amfoterycyna B / kompleks lipidowy amfoterycyny B, zarówno w przypadku <i>C. albicans</i> jak i <i>C. glabrata</i> czy <i>C. krusei</i>. W tym ostatnim przypadku zalecany jest także worykonazol. Zakażenia spowodowane <i>C. parapsilosis</i> leczy się flukonazolem lub liposomalną amfoterycyną B / kompleksem lipidowym amfoterycyny B. Poza farmakoterapią należy rozważyć usunięcie centralnego dojścia żylnego.</p> <p>Zalecenia dotyczące leczenia inwazyjnej aspergillozy:</p> <p>Lekiem pierwszego wyboru w terapii inwazyjnej aspergillozy jest worykonazol. Worykonazol jest też najwłaściwszym lekiem aspergillozie ośrodkowego układu nerwowego, gdzie osiąga stężenia terapeutyczne. W rzadkich przypadkach, gdy istnieją przeciwwskazania do zastosowania worykonazolu lub gdy lek jest źle tolerowany, alternatywnie w inwazyjnej aspergillozie można zastosować liposomalną amfoterycynę B lub kompleks lipidowy amfoterycyny B. Przy niepowodzeniu leczenia pierwszej linii wchodzi w grę leczenie drugiego rzutu czyli terapia ratunkowa. Z reguły stosuje się wówczas lek z innej grupy niż zastosowany pierwotnie. Można zastosować oprócz wymienionych jako leki pierwszego wyboru także kaspofunginę czy pozakonazol. U pacjentów najciężej chorych należy także brać pod uwagę terapię skojarzoną. Najwłaściwsze u dzieci jest łączenie kaspofunginy z worykonazolem lub kaspofunginy z liposomalną amfoterycyną B.</p> <p>Zalecenia dotyczące leczenia inwazyjnej mukormykozy:</p> <p>Rokowanie u chorych w neutropenii jest bardzo złe, śmiertelność sięga 80%. Choroba wymaga kompleksowego podejścia i jak najszybszego włączenia terapii przeciwgrzybiczej. Lekiem z wyboru musi być liposomalna amfoterycyna B lub kompleks lipidowy amfoterycyny B w najwyższej tolerowanej dawce. Podstawowe znaczenie ma niezwłoczne opracowanie chirurgiczne ognisk w najszerszym możliwym zakresie. Leczenie mukormykozy może być skuteczne jedynie wtedy, gdy możliwe jest uzyskanie kontroli choroby podstawowej i chorób towarzyszących (np. cukrzyca). Rekomendowanym lekiem w terapii drugiej linii jest pozakonazol, w grę wchodzi też terapia skojarzona z użyciem kaspofunginy + kompleks lipidowy amfoterycyny B bądź pozakonazolu + kompleks lipidowy amfoterycyny B.</p> <p>Zalecenia dotyczące dawkowania pozakonazolu u dzieci:</p> <p><u>Dawka 600-800 mg/d doustnie. Zaleca się 2-4 dawki dziennie. Dla dzieci o masie ciała < 40 kg dawkowanie uzależnione jest od masy ciała, szczegółowe informacje zamieszczono w wytycznych.</u></p>
Europa	ECIL-4 2014	<p>Rekomendacje dotyczące diagnostyki, zapobiegania i leczenia inwazyjnego zakażenia grzybiczego w populacji pediatrycznej <u>z nowotworem</u> lub po allo-HSCT:</p>

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p><i>European Conference Infections Leukaemia</i> on in</p>	<p>Pierwotna profilaktyka przeciwgrzybicza</p> <ul style="list-style-type: none"> Może zostać wdrożona u pacjentów pediatrycznych, u których występuje duże ryzyko rozwoju IFI (>10%). U pacjentów poddawanych allo-HSCT profilaktyka jest rekomendowana w fazie granulocytopenii do czasu przyjęcia przeszczepu (B-II). Lekami stanowiącymi opcję terapeutyczną w tym wskazaniu są: flukonazol (A-I), itraconazol lub werykonazol (B-I), mykafungin (C-I) i liposomalna amfoterycyna B. Inne opcje obejmują liposomalną amfoterycynę B w aerozolu i pozakonazol wraz z monitorowaniem stężenia leku we krwi (<i>Therapeutic Drug Monitoring</i> - TDM) u pacjentów w wieku 13 lat lub starszych (brak oceny). Pierwotna profilaktyka przeciwgrzybicza powinna zostać rozważona u pacjentów wysokiego ryzyka z rozpoznaną <i>de-novo</i> lub nawrotem ostrej białaczki (B-II). Opcje terapeutyczne obejmują: itraconazol + TDM, pozakonazol + TDM u pacjentów w wieku 13 lat lub starszych, dożylną liposomalną amfoterycynę B (B-II) i flukonazol (C-I; aktywny tylko wobec drożdży). Inne możliwe opcje obejmują liposomalną amfoterycynę B podawaną w aerozolu, mykofungin i worykonazol + TDM (brak oceny). Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania itraconazolu, pozakonazolu i worykonazolu z winkrystyną i innymi lekami przeciwnowotworowymi. W przypadku allo-HSCT bez choroby przeciw gospodarzowi (GVHD) pozakonazol zalecany jest do stosowania w dawce 600 mg/ dzień w 3 podzielonych dawkach + TDM u dzieci ≥13 lat (bez oceny). <u>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).</u> <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> <ul style="list-style-type: none"> Przeciwgrzybicza terapia empiryczna powinna być rozpoczęta u dzieci z nowo rozpoznaną ostrą białaczką lub nawrotem ostrej białaczki oraz u pacjentów poddanych allo-HSCT po 4 dniach od pojawienia się gorączki o nieznanym 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-II), 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

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		<p>terapia złożona (lipidowa forma amfoterycyny B + kaspofungina) (B-II), przeciwgrzybicza terapia złożona (lipidowa forma amfoterycyny B + pozakonazol) (C-II).</p> <ul style="list-style-type: none"> Fuzariozy i scedosporiozy – worykonazol (B-II), lipidowa forma amfoterycyny B (brak oceny), liposomalna amfoterycyna B, pozakonazol (800 mg/ dzień w dwóch lub czterech podzielonych dawkach + TDM u dzieci ≥ 13 r.ż.) (bez oceny). <p>Legenda: A - mocne dowody na skuteczność i korzyść kliniczną - mocno rekomendowane; B - mocne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ograniczona korzyść kliniczna - generalnie rekomendowane; C - niewystarczające dowody na skuteczność lub skuteczność nieprzewyższająca potencjalnych działań niepożądanych (toksyczności, interakcji) lub kosztów — opcjonalnie; I – dowody z ≥ 1 prawidłowo przeprowadzonego badania RCT; II-dowody z co najmniej jednego dobrze zaprojektowanego badania klinicznego bez randomizacji, badania kohortowego lub <i>case-control</i>.</p> <p><i>Źródło finansowania: brak zewnętrznego źródła finansowania, aczkolwiek spotkanie ECIL-4 w 2011 było wsparte przez grant finansowy Astellas Pharma, Gilead Sciences, Merck & Co, and Pfizer.</i></p>
Kanada	CCBD 2014 <i>Children's Cancer & Blood Disorders</i>	<p>Wytyczne w zakresie pierwotnej profilaktyki przeciwgrzybiczej u pacjentów pediatrycznych z nowotworem lub po HSCT.</p> <p>Allogeniczny HSCT</p> <ul style="list-style-type: none"> U dzieci od 1. miesiąca życia oraz przed 19. r.ż., u których przeprowadzany jest allo-HSCT należy podawać flukonazol 6-12 mg/kg/dzień (maksymalnie 400 mg/dzień) dożylnie lub doustnie od początku kondycjonowania aż do przyjęcia przeszczepu. (silna rekomendacja, wysokiej jakości dowody). U dzieci, u których flukonazol jest przeciwwskazany, jako alternatywę zaleca się podawanie echinokandyny (silna rekomendacja, średniej jakości dowody). <p>Allogeniczny HSCT z ostrą GVHD II-IV stopnia lub przewlekłą, rozległą GVHD</p> <ul style="list-style-type: none"> U dzieci od 13. r.ż., które przeszły allo-HSCT z ostrą GVHD II-IV stopnia lub przewlekłą, rozległą GVHD, zalecana jest profilaktyka z zastosowaniem pozakonazolu, podawanym doustnie trzy razy dziennie w dawce 200 mg od momentu rozpoznania GVHD aż do uzyskania poprawy w zakresie GVHD (słaba rekomendacja, średniej jakości dowody). U dzieci, u których stosowanie pozakonazolu jest przeciwwskazane sugerowane jest stosowanie flukonazolu 6-12 mg/kg/dzień (maksymalnie 400 mg/dzień) jako alternatywy (słaba rekomendacja, niskiej jakości dowody). U dzieci od 1. miesiąca życia oraz przed 13. r.ż., przechodzących allo-HSCT z ostrą GVHD II-IV stopnia lub przewlekłą, rozległą GVHD, zalecany jest flukonazol 6-12 mg/kg/dzień (maksymalnie 400 mg/ dzień) dożylnie bądź doustnie od momentu postawienia diagnozy do uzyskania poprawy w zakresie GVHD (słaba rekomendacja, niskiej jakości dowody). <p>Autologiczny HSCT z neutropenią, która według przewidywań będzie trwała dłużej niż 7 dni</p> <ul style="list-style-type: none"> U dzieci od 1. miesiąca życia oraz przed 19. r.ż., poddawanych 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	Rekomendacja dotyczy zapobiegania i leczenia infekcji związanej z nowotworami – Leczenie inwazyjnych infekcji grzybiczych.

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p>National Comprehensive Cancer Network</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 po auto-HSCT z zapaleniem błony śluzowej – rekomendowane jest rozważenie flukonazolu* (1) oraz mykafunginy (1), terapię należy stosować do ustąpienia neutropenii, • auto-HSCT bez zapalenia błony śluzowej – rekomendowane jest rozważenie braku profilaktyki (2B), • pacjenci po allo-HSCT (z neutropenią) – rekomendowane jest rozważenie zastosowania flukonazolu* (1), mykafunginy (1), worykonazolu* (2B), <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> <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; <p>Inh bitory pompy protonowej obniżają stężenie leku w postaci roztworu doustnego w osoczu.</p> <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, 2A - rekomendacja na podstawie dowodów niższej jakości, ogólny konsensus wśród członków NCCN 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	<p>ESCMID 2012 European Society of Clinical Microbiology</p>	<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>

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
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, itraconazol, worykonazol, pozakonazol, mykafungin oraz kaspofungin. • przeciwko inwazyjnym infekcjom <i>Aspergillus</i> z użyciem pozakonazolu powinna być rozważana u wybranych pacjentów powyżej 13 r.ż. poddanych intensywnej chemioterapii przeciwko AML lub MDS, u których występuje znaczne ryzyko inwazyjnej aspergilozy bez zastosowania profilaktyki (B-I: umiarkowane dowody na poparcie rekomendacji za lub przeciw stosowaniu, dowody z ≥ 1 prawidłowo zaprojektowanego badania RCT). • przeciwgrzybicza nie jest rekomendowana u pacjentów, u których czas trwania neutropenii przewidywany jest na <7 dni (A-III, dobre dowody na poparcie rekomendacji za lub przeciw stosowaniu, dowody z opinii ekspertów, oparte na doświadczeniu klinicznym, badaniach opisowych lub raportów eksperckich). <p><i>Źródło finansowania: Infectious Diseases Society of America</i></p>
Wielka Brytania	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> <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 potwierdzone (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). Lek ten jest jednak skuteczniejszy 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 poddanych 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.</p> <p><i>Źródło finansowania: brak informacji</i></p>

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
USA	ASBMT 2009 American Society for Blood and Marrow	<p>Rekomendacja dotyczyła profilaktyki komplikacji infekcyjnych pośród 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 itrakonazolu 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 German Society for Haematology and Oncology	<p>Rekomendacja dotyczyła pierwotnej profilaktyki inwazyjnych zakażeń grzybiczych u pacjentów z nowotworami hematologicznymi.</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 itrakonazolu 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 (deoksyholan) w formie inhalacji nie jest skuteczna w zapobieganiu inwazyjnych kandydoz (EI), • aerozolowa liposomalna amfoterycyna B wydaje się być skuteczna, jednakże nie zapobiega zakażeniom grzybiczym innym niż w obrębie układu oddechowego (BII), • nie rekomenduje się stosowania dożylnej amfoterycyny B (deoksyholan) 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: 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;</p>

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		II – dowody z ≥ 1 prawidłowo zaprojektowanego badania klinicznego bez randomizacji, kohortowego, kliniczno-kontrolnego (najlepiej > 1 ośrodek), serii przypadków lub dramatycznych wyników doświadczeń niekontrolowanych.
Australia i Nowa Zelandia	Grupa Ekspertów z Nowej Zelandii 2008 Slavin 2008 (Introduction to the updated Australian and New Zealand consensus guideline for the use of antifungal agents in the haematology/oncology setting)	<p>Rekomendacje oparte na konsensusie ekspertów dotyczące użycia leków przeciwgrzybiczych w hematologii/onkologii.</p> <ul style="list-style-type: none"> we wskazaniu intensywna chemioterapia 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 itrakonazol 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>

5.1. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W dniu 02.08.2016 r. analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie rekomendacji z zakresu finansowania ze środków publicznych leku Noxafil (pozakonazol) w zakresie wnioskowanych wskazań. Wyszukiwaniem objęto strony internetowe następujących agencji i organizacji:

- HAS – Haute Autorité de Santé,
- SMC – Scottish Medicines Consortium,
- Ontario – Ministry of Health and Long-Term Care,
- CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health,
- PTAC – Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee,
- PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee,
- NICE – National Institute for Health and Clinical Excellence,
- AWMSG – All Wales Medicines Strategy Group,
- IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
- SBU – Swedish Agency for Health Technology Assessment and Assessment of Social Services
- NCPE – National Centre for Pharmacoeconomics
- KCE – Belgian Health Care Knowledge Centre
- SÚKL – State Institute for Drug Control
- TLV – Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket

Podczas wyszukiwania zastosowano słowa kluczowe obejmujące zarówno nazwę produktu leczniczego, jak i substancji czynnej. Nie odnaleziono żadnych rekomendacji refundacyjnych odnoszących się do finansowania przedmiotowego leku we wnioskowanym wskazaniu i w populacji pediatrycznej. Jedna rekomendacja kanadyjskiego CEDAC 2008 zarekomendowała negatywnie umieszczenie leku Spriaftil (pozakonazol 40 mg/ml) na liście leków refundowanych we wskazaniu obejmującym m.in. profilaktykę zakażeń grzybami

z rodzaju: *Aspergillus* i *Candida* u pacjentów, u których występuje wysokie ryzyko rozwoju tych infekcji, tj.: pacjentów z przedłużającą się neutropenią lub biorców HSCT. Szczegóły opisano w tabeli poniżej.

Tabela 6. Rekomendacje refundacyjne dla substancji czynnej pozakonazol

Organizacja, rok	Wskazanie/Decyzja	Treść i uzasadnienie
CEDAC 2008	Negatywna	<p><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 itrakonazol, lub pacjentów z nietolerancją na powyższe leki; • Leczenie kandydoz jamy ustnej. <p><u>Uzasadnienie:</u> Dla pierwszego wskazania: pozakonazol jest bardziej efektywny niż flukonazol w zmniejszeniu incydentów udowodnionych/prawdopodobnych 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>

6. Wskazanie dowodów naukowych

6.1. Metodologia analizy klinicznej

Agencja w dniu 28.07.2016, 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.

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

Populacja:

Pacjenci pediatryczni w wieku < 18 r.ż.:

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

Interwencja: pozakonazol stosowany doustnie,

Komparator: dowolny,

Punkty końcowe: nie ograniczono,

Typ badań: nie ograniczono,

Inne: publikacje w języku angielskim lub polskim.

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 28 lipca 2016 roku. Zastosowane w bazach strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 10. Załączniki. Nie odnaleziono badań dla populacji pediatrycznej z chłoniakami złośliwymi i nowotworami litymi.

6.2. Skuteczność praktyczna i kliniczna

Ostra białaczka limfoblastyczna

W ramach przeglądu odnaleziono 3 publikacje dla powyższego wskazania – opisy przypadków: *De Leonardis 2015*, *Almannai 2013* i *Irga 2009*.

De Leonardis 2015

Opis przypadku ostrej białaczki limfoblastycznej T-komórkowej (ALL) ze współwystępującą nawracającą nosowo-oczodołowo-mózgową mukormykozą u 12-letniej dziewczynki otrzymującej chemioterapię reindukcyjną (deksametazon, winkrystyna, doksorubicyna). W 11. dniu terapii u pacjentki odnotowano gorączkę oraz szybko postępującą toksyczność wielonarządową. Badania mikrobiologiczne wykazały obecność wirusa Epsteina-Barr (EBV) metodą reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR) oraz pozytywny wynik na obecność antygeny *Candida* w surowicy. Ponadto wyizolowano z krwi, moczu i wymazu z gardła szczep *Escherichia coli* produkujący β -laktamazy o rozszerzonym spektrum działania. Rozpoczęto podawanie antybiotyków o szerokim spektrum oraz liposomalnej amfoterycyny B (3mg/kg). Pojawił się lewostronny obrzęk okołoczodołowy, szybko postępujący do ciężkiego zapalenia tkanki łącznej nosowo-oczodołowej. Pomimo podjętej terapii stan pacjentki się pogarszał. Wykonano endoskopię przeznosową, dzięki której wykryto ogromny martwiczy pansinustis. Badanie mikroskopowe ujawniło masywne zakażenie grzybicze. Podejrzanie mukormykozy potwierdzono histologicznie. Zwiększono dawkę amfoterycyny B do 7,5 mg/kg/dzień, dodatkowo zastosowano kaspofunginę oraz wykonano serię zabiegów chirurgicznych, polegających na endoskopowym oczyszczaniu zatok z dakrocystorinostomią. Stan pacjentki zaczął się poprawiać, w 60 dniu terapii stwierdzono całkowity zanik patologicznych zmian mózgowych i podniebiennych oraz nieobecność zapalenia tkanki łącznej. W badaniu histologicznym nie wykazano obecności grzybów. Liposomalna amfoterycyna B została zastąpiona pozakonazolem podawanym doustnie (400 mg 2 razy dziennie z dawką docelową >0,7 mg/L) oraz wznowiono chemioterapię (6-merkaptopuryna codziennie, metotreksat tygodniowo). Po 6 miesiącach terapii pozakonazolem, u pacjentki nastąpił gwałtowny powrót grzybicy podniebienia. Tomografia komputerowa wykazała martwicę lewej górnej szczęki. Wznowiono terapię wysokimi dawkami amfoterycyny B oraz całkowicie usunięto górną szczękę z jednoczesnym wszczepieniem protezy. Chemioterapia została wstrzymana, a po 58. dniach podawania amfoterycyny, zastąpiono ją posakonazolem. Po 6. miesiącach pacjentka znajdowała się w stanie remisji i kontynuowała leczenie pozakonazolem.

Almannai 2013

Opis przypadku ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek prekursorowych B u 3-letniej dziewczynki, u której wystąpiła nosowo-oczodołowa mukormykoza pod koniec chemioterapii indukcyjnej. U pacjentki przeprowadzono m.in. chirurgiczne oczyszczenie zatok, leczenie amfoterycyną B i pozakonazolem oraz tlenoterapię hiperbaryczną. Podawano doustnie pozakonazol oraz dożylnie kaspofunginę w dawce 21 mg/kg/dzień kolejno co 8 godzin. Szybko wdrożone leczenie okazało się skuteczne i stan pacjentki zaczął się poprawiać. Kontynuowano podawanie amfoterycyny B przez okres dwóch miesięcy oraz pozakonazol przez dodatkowe cztery miesiące. W chwili zakończenia czasu obserwacji, u pacjentki stosowano chemioterapię podtrzymującą.

Irga 2009

W publikacji znajduje się opis trzech przypadków zakażeń u dzieci, leczonych z powodu schorzeń rozrostowych układu krwiotwórczego. Jedna pacjentka w wieku 10 lat była chora na ostrą białaczkę limfoblastyczną. Jej stan został określony jako ciężki. U dziewczynki stwierdzono agranulocytozę oraz całkowitą aplazję szpiku, doszło do nagłego załamania stanu ogólnego z objawami ostrego brzucha i duszności. Wykonana tomografia komputerowa wykazała rozległy naciek zapalny o etiologii grzybiczej obejmujący prawe płuco. Zastosowano vorikonazol oraz liposomalną amfoterycynę B, jednak bez poprawy. Pacjentka otrzymywała terapię wspomagającą w postaci transfuzji granulocytów. Stan zdrowia dziewczynki się pogorszył, doszło do inwazyjnego zakażenia grzybiczego (*Mucor spp.*) w postaci wysiewu krwiopochodnego do tarczycy, śledziony i prawej nerki. Do terapii dołączono pozakonazol. Nie stwierdzono poprawy, w związku z czym podjęto decyzję o wykonaniu pulmonektomii, jednak 14 dni później pacjentka zmarła. Przyczyną była niewydolność wielonarządowa spowodowana infekcją grzybiczą.

6.3. Bezpieczeństwo stosowania

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 AIAT, zwiększona aktywność AspAT, zwiększone stężenie bilirubiny, zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej, zwiększona aktywność GGTP), wysypka, podwyższona temperatura ciała (gorączka), astenia, uczucie zmęczenia.

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

7.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

W niniejszym rozdziale przedstawiono informacje dotyczące aktualnego sposobu finansowania produktu leczniczego Noxafil (posaconazolium) oraz refundowanych komparatorów.

Preparat Noxafil znajduje się w „Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych” gdzie jest finansowany w ramach grupy limitowej: „112.0, Leki przeciwgrzybicze do stosowania ogólnego - pochodne triazolu – posaconazol” oraz jest finansowany ze środków publicznych w ramach katalogu chemioterapii: 1125.0, Leki p-grzybicze - pochodne triazolu – posaconazol (Noxafil (posaconazolium), zawiesina doustna, 40 mg/ml.

Zgodnie z aktualnie obowiązującym obwieszczeniem refundacyjnym wysokość opłaty pacjenta za DDD preparatu Noxafil wynosi 0,61 zł, natomiast dla komparatorów odpowiednio:

- flukonazol - od 2,81 zł do 4,87 zł;
- itrakonazol - od 2,8 zł do 4,34 zł;
- worykonazol - od 1,28 zł do 46,25 zł.

Zgodnie z aktualnie obowiązującym obwieszczeniem refundacyjnym wysokość opłaty NFZ za DDD preparatu Noxafil wynosi 519,67 zł natomiast dla komparatorów odpowiednio:

- flukonazol - od 5,61 zł do 8,49 zł;
- itrakonazol - od 5,6 zł do 6,04 zł;
- worykonazol - 70,08 zł.

Wysokość opłaty za DDD z perspektywy NFZ dla preparatu Noxafil finansowanego w ramach katalogu chemioterapii wynosi 507,89 zł natomiast dla substancji czynnej worykonazol 80,64 zł.

Szczegółowe dane dotyczące finansowania produktu leczniczego Noxafil (posaconazolium) oraz refundowanych komparatorów przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 7. Finansowanie produktów leczniczych zawierających substancje czynne: posaconazolium, fluticasolum, itraconazolium, voriconazolium, ramach kategorii dostępności refundacyjnej: A1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym

Produkt leczniczy	Opak.	EAN	UCZ*	CHB*	CD*	WLF*	WDS*	DDD [g]	Koszt za DDD [zł] - NFZ	Koszt za DDD [zł] - pacjent
Pozakonazol										
Noxafil, zawiesina doustna, 40 mg/ml	105 ml	5909990335244	2539,47	2666,44	2728,27	2728,27	3,20	0,8	519,67	0,61
Flukonazol										
Flucofast, kaps., 50 mg	7 szt.	5909990490516	9,81	10,3	13,4	10,57	8,12	0,2	6,04	4,64
Flucofast, kaps., 50 mg	14 szt. (2 blist.po 7 szt.)	5909990490523	19,66	20,64	25,6	21,14	15,03	0,2	6,04	4,29
Flucofast, kaps., 150 mg	1 szt.	5909990490615	4,21	4,42	5,91	4,53	3,65	0,2	6,04	4,87
Flucofast, kaps. twarde, 100 mg	7 szt. (1 blist.po 7 szt.)	5909990662371	19,66	20,64	25,6	21,14	15,03	0,2	6,04	4,29
Flucofast, kaps. twarde, 100 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	5909990662388	78,62	82,55	93,98	84,56	51,7	0,2	6,04	3,69
Fluconazyn, syrop, 5 mg/ml	1 but.po 150 ml	5909991097219	24,28	25,49	31,82	31,82	15,91	0,2	8,49	4,24
Fluconazole Aurobindo, kaps. twarde, 50 mg	7 szt.	5909990912346	7,99	8,39	11,49	10,57	6,21	0,2	6,04	3,55
Fluconazole Aurobindo, kaps. twarde, 50 mg	14 szt.	5909990912360	15,98	16,78	21,74	21,14	11,17	0,2	6,04	3,19
Fluconazole Aurobindo, kaps. twarde, 100 mg	7 szt.	5909990912896	15,98	16,78	21,74	21,14	11,17	0,2	6,04	3,19
Fluconazole Aurobindo, kaps. twarde, 100 mg	28 szt.	5909990912988	63,94	67,14	78,56	78,56	39,28	0,2	5,61	2,81
Fluconazole Aurobindo, kaps. twarde, 200 mg	7 szt.	5909990913466	31,97	33,57	41,26	41,26	20,63	0,2	5,89	2,95
Fluconazole Polfarmex, tabl., 150 mg	1 tabl.	5909990017874	3,7	3,89	5,38	4,53	3,12	0,2	6,04	4,16
Fluconazole Polfarmex, tabl., 150 mg	3 tabl.	5909990017881	11,02	11,57	15,29	13,59	8,5	0,2	6,04	3,78
Fluconazole Polfarmex, tabl., 100 mg	28 tabl.	5909990780181	71,28	74,84	86,26	84,56	43,98	0,2	6,04	3,14
Fluconazole Polfarmex, syrop, 5 mg/ml	150 ml (but.)	5909990859511	24,52	25,75	32,08	31,85	16,16	0,2	8,49	4,31
Fluconazole Polfarmex, tabl., 50 mg	14 tabl.	5909990859610	18,95	19,9	24,86	21,14	14,29	0,2	6,04	4,08
Fluconazole Polfarmex, tabl., 50 mg	7 tabl.	5909990859672	8,96	9,41	12,51	10,57	7,23	0,2	6,04	4,13
Fluconazole Polfarmex, tabl., 100 mg	7 tabl.	5909990859719	18,95	19,9	24,86	21,14	14,29	0,2	6,04	4,08

Produkt leczniczy	Opak.	EAN	UCZ*	CHB*	CD*	WLF*	WDS*	DDD [g]	Koszt za DDD [zł] - NFZ	Koszt za DDD [zł] - pacjent
Fluconazole Polfarmex, tabl., 200 mg	7 szt.	5909991022549	34,56	36,29	43,98	42,28	22,84	0,2	6,04	3,26
Fluconazole Polfarmex, tabl., 200 mg	14 szt.	5909991022556	68,04	71,44	82,86	82,86	41,43	0,2	5,92	2,96
Flukonazol Actavis, kaps. twarde, 50 mg	7 szt.	5909990869688	8,1	8,51	11,61	10,57	6,33	0,2	6,04	3,62
Flukonazol Actavis, kaps. twarde, 50 mg	14 szt.	5909990869695	17,82	18,71	23,67	21,14	13,1	0,2	6,04	3,74
Flukonazol Actavis, kaps. twarde, 100 mg	7 szt.	5909990869732	17,28	18,14	23,1	21,14	12,53	0,2	6,04	3,58
Flukonazol Actavis, kaps. twarde, 100 mg	28 szt.	5909990869756	64,86	68,1	79,52	79,52	39,76	0,2	5,68	2,84
Flukonazol Actavis, kaps. twarde, 200 mg	7 szt.	5909990869770	34	35,7	43,39	42,28	22,25	0,2	6,04	3,18
Flumycon, kaps., 50 mg	14 szt. (2 blist.po 7 szt.)	5909990356010	18,14	19,05	24,01	21,14	13,44	0,2	6,04	3,84
Flumycon, kaps., 100 mg	7 szt.	5909990356119	19,66	20,64	25,6	21,14	15,03	0,2	6,04	4,29
Flumycon, kaps., 100 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	5909990356126	72,36	75,98	87,4	84,56	45,12	0,2	6,04	3,22
Flumycon, kaps., 50 mg	7 szt.	5909990652273	9,18	9,64	12,74	10,57	7,46	0,2	6,04	4,26
Flumycon, syrop, 5 mg/ml	150 ml w butelce	5909990841707	24,3	25,52	31,85	31,85	15,93	0,2	8,49	4,25
Flumycon, kaps., 150 mg	7 szt.	5909991029951	27	28,35	34,74	31,71	18,89	0,2	6,04	3,60
Flumycon, kaps., 150 mg	1 szt.	5909991034115	4,21	4,42	5,91	4,53	3,65	0,2	6,04	4,87
Flumycon, kaps., 200 mg	7 kaps.	5909991034214	32,94	34,59	42,28	42,28	21,14	0,2	6,04	3,02
Mycosyst, kaps., 100 mg	7 szt. (1 blist.po 7 szt.)	5909990642533	16,2	17,01	21,97	21,14	11,4	0,2	6,04	3,26
Mycosyst, kaps., 50 mg	7 szt. (1 blist.po 7 szt.)	5909990980512	7,99	8,39	11,49	10,57	6,21	0,2	6,04	3,55
Mycosyst, kaps., 100 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	5909990980611	69,12	72,58	84	84	42	0,2	6,00	3,00
Mycosyst, kaps., 200 mg	7 szt. (1 blist.po 7 szt.)	5909991118914	34,56	36,29	43,98	42,28	22,84	0,2	6,04	3,26
Itrakonazol										
Ipozumax, kaps. twarde, 100 mg	4 szt.	5909991183882	9,87	10,36	13,82	12,08	7,78	0,2	6,04	3,89
Ipozumax, kaps. twarde, 100 mg	28 szt.	5909991183899	63,72	66,91	78,33	78,33	39,17	0,2	5,60	2,80
Itragen, kaps. twarde, 100 mg	28 szt.	5909990617463	64,8	68,04	79,46	79,46	39,73	0,2	5,68	2,84
Itrax, kaps. twarde, 100 mg	4 szt.	5909990858255	10,8	11,34	14,8	12,08	8,76	0,2	6,04	4,38
Itrax, kaps. twarde, 100 mg	28 szt.	5909990858262	71,82	75,41	86,83	84,56	44,55	0,2	6,04	3,18

Produkt leczniczy	Opak.	EAN	UCZ*	CHB*	CD*	WLF*	WDS*	DDD [g]	Koszt za DDD [zł] - NFZ	Koszt za DDD [zł] - pacjent
Itrakast, kaps. twarde, 100 mg	28 szt.	5909991140533	71,82	75,41	86,83	84,56	44,55	0,2	6,04	3,18
Orungal, kaps., 100 mg	4 szt. (1 blist.po 4 szt.)	5909990004317	10,02	10,52	13,98	12,08	7,94	0,2	6,04	3,97
Orungal, kaps., 100 mg	28 szt. (7 blist.po 4 szt.)	5909990004331	70,2	73,71	85,13	84,56	42,85	0,2	6,04	3,06
Trioxal, kaps., 100 mg	4 szt. (1 blist.po 4 szt.)	5909991053819	10,8	11,34	14,8	12,08	8,76	0,2	6,04	4,38
Trioxal, kaps., 100 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	5909991053826	75,59	79,37	90,79	84,56	48,51	0,2	6,04	3,47
Worykonazol										
Vfend, tabl. powl., 200 mg	20 szt.	5909990991235	1077,84	1131,73	1160,11	700,8	462,51	0,4	70,08	46,25
Voriconazol Polpharma, tabl. powl., 200 mg	20 szt.	5909991063177	768,03	806,43	834,81	700,8	137,21	0,4	70,08	13,72
Voriconazole Accord, tabl. powl., 50 mg	20 szt.	5909991095741	151,2	158,76	175,2	175,2	3,2	0,4	70,08	1,28
Voriconazole Accord, tabl. powl., 200 mg	10 szt.	5909991095826	345,6	362,88	383,32	350,4	36,12	0,4	70,08	7,22
Voriconazole Accord, tabl. powl., 200 mg	20 szt.	5909991095840	691,2	725,76	754,14	700,8	56,54	0,4	70,08	5,65
Voriconazole Sandoz, tabl. powl., 200 mg	28 szt.	5909991082192	1080	1134	1168,73	981,12	190,81	0,4	70,08	13,63

*UCZ – urzędowa cena zbytu; CHB – cena hurtowa brutto; CD- cena detaliczna; WLF – wysokość limitu finansowania; WDS – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

Tabela 8. Finansowanie produktów leczniczych zawierających substancję czynną: posaconazolum i voriconazolum w ramach kategorii dostępności refundacyjnej: C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym

Produkt leczniczy	Opak.	EAN	UCZ*	CHB*	WLF*	PO*	DDD [g]	Koszt za DDD [zł] - NFZ
Pozakonazol								
Noxafil, zawiesina doustna, 40 mg/ml,	105 ml	5909990335244	2539,47	2666,44	2666,44	bezpłatny	0,8	507,89
Worykonazol								
Vfend, tabl. powl., 200 mg	20 szt.	5909990991235	1077,84	1131,73	806,43	bezpłatny	0,4	80,64
Voriconazol Polpharma, tabl. powl., 200 mg	20 szt.	5909991063177	768,03	806,43	806,43	bezpłatny	0,4	80,64
Voriconazole Accord, tabl. powl., 50 mg	20 szt.	5909991095741	216	226,8	201,61	bezpłatny	0,4	80,64
Voriconazole Accord, tabl. powl., 200 mg	10 szt.	5909991095826	432	453,6	403,22	bezpłatny	0,4	80,64
Voriconazole Accord, tabl. powl., 200 mg	20 szt.	5909991095840	864	907,2	806,43	bezpłatny	0,4	80,64
Voriconazole Sandoz, tabl. powl., 200 mg	28 szt.	5909991082192	1080	1134	1129	bezpłatny	0,4	80,64

*UCZ – urzędowa cena zbytu; CHB – cena hurtowa brutto; CD- cena detaliczna; WLF – wysokość limitu finansowania; PO – poziom odpłatności

7.2. 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 preparatu Noxafil (posaconazolom) w ramach refundacji aptecznej wyniosła ok. 4,1 mln zł w 2014 roku, w roku 2015 wzrosła do kwoty ponad 10,4 mln zł. Ponadto zgodnie z dostępnym komunikatem dla okresu styczeń - kwiecień 2016 roku przedstawiono kwotę refundacji w wysokości ok 3,2 mln zł.

Tabela 9. Wartość refundacji cen leków według kodów EAN w latach 2014-2016

Produkt leczniczy	EAN	2014		2015		2016 (styczeń – kwiecień)	
		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	1 165,00	3 174 706,55

Wartość refundacji ceny preparatu Noxafil (posaconazolom) w ramach chemioterapii wyniosła ok. 4,1 mln zł w 2014 roku, w roku 2015 wzrosła do kwoty ponad 11,1 mln zł. Ponadto zgodnie z dostępnym komunikatem dla okresu styczeń - kwiecień 2016 roku przedstawiono kwotę refundacji w wysokości ok 3,9 mln zł.

Tabela 10. Wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w chemioterapii latach 2014-2016

Produkt leczniczy	EAN	2014		2015		2016 (styczeń –kwiecień)	
		Liczba opakowań	Wartość refundacji [zł]	Liczba opakowań	Wartość refundacji [zł]	Liczba opakowań	Wartość refundacji [zł]
Noxafil, zawiesina doustna, 40 mg/ml	5909990335244	1 559,70	4 093 268,53	4 340,65	11 110 861,92	1 530,87	3 916 838,78

Źródła:

Komunikat DGL z dnia 21 lipca 2015 <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6890.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>;

8. Podsumowanie

Przedmiot zlecenia MZ

Na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r. poz 345 z późn. zm.), w związku z art. 31n pkt. 5 oraz art. 31s ust 6 pkt 5 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. 2015 r., poz. 581 z późn. zm.), dnia 25.07.2016 r. pismem znak PLA.4600.140.2016.2.ISU Minister Zdrowia przekazał AOTMiT zlecenie dotyczące przygotowywania materiałów analitycznych odnośnie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Noxafil (posaconazolum) we wskazaniu innym niż wymienione w ChPL. Dnia 27.07.2016 r. pismem znak PLA.4600.140.2016.3.ISU, Agencja otrzymała aktualizację powyższego zlecenia i zgodnie z nim, w ramach niniejszego opracowania dokonano oceny leku Noxafil (posaconazolum) we wskazaniach:

- finansowanych w ramach listy aptecznej:
 - ostra białaczka limfoblastyczna u dzieci do 18 roku życia - wtórna profilaktyka przeciwgrzybiczna, ukierunkowana na wcześniej występujące zakażenia grzybicze - do czasu zakończenia chemioterapii;
 - chłoniaki złośliwe u dzieci do 18 roku życia - wtórna profilaktyka przeciwgrzybiczna, ukierunkowana na wcześniej występujące zakażenia grzybicze - do czasu zakończenia chemioterapii;
 - nowotwory łitte u dzieci do 18 roku życia - wtórna profilaktyka przeciwgrzybiczna, ukierunkowana na wcześniej występujące zakażenia grzybicze - do czasu zakończenia chemioterapii;
- finansowanych w ramach katalogu chemioterapii:
 - ostra białaczka limfoblastyczna standardowego lub pośredniego ryzyka - u dzieci do 18 roku życia:
 - otrzymujących chemioterapię mogącą powodować długotrwałą neutropenię i u których jest duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych;
 - wtórna profilaktyka przeciwgrzybiczna, ukierunkowana na wcześniej występujące zakażenia grzybicze - do czasu zakończenia chemioterapii;
 - chłoniaki złośliwe - u dzieci do 18 roku życia:
 - otrzymujących chemioterapię mogącą powodować długotrwałą neutropenię i u których jest duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych;
 - wtórna profilaktyka przeciwgrzybiczna, ukierunkowana na wcześniej występujące zakażenia grzybicze - do czasu zakończenia chemioterapii;
 - nowotwory łitte - u dzieci do 18 roku życia:
 - otrzymujących chemioterapię mogącą powodować długotrwałą neutropenię i u których jest duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych;
 - wtórna profilaktyka przeciwgrzybiczna, ukierunkowana na wcześniej występujące zakażenia grzybicze - do czasu zakończenia chemioterapii;

Problem zdrowotny

Niniejszy raport dotyczy inwazyjnych zakażeń grzybiczych (ang. *invasive fungal disease* – IFD) u pacjentów pediatrycznych w wieku < 18 r.ż. z:

- ostrą białaczką limfoblastyczną;
- chłoniakami złośliwymi;
- nowotworami łitymi.

Inwazyjne zakażenia grzybicze 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, itrakonazol oraz worykonazol.

Rekomendacje kliniczne

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

W odnalezionych rekomendacjach nie odnaleziono oddzielnych zaleceń dla pacjentów pediatrycznych z chłoniakami złośliwymi i nowotworami litymi. Należy jednak zwrócić uwagę, iż w trakcie leczenia chłoniaków złośliwych (podobnie jak większości nowotworów hematologicznych) stosuje się przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych krwi. W związku z powyższym w niniejszym opracowaniu przedstawiono również zalecenia dotyczące leczenia zakażeń grzybiczych u pacjentów u których są przeprowadzane przeszczepy.

W polskich wytycznych PTOHD 2016 pozakonazol jest wskazany jako lek pierwszego wyboru w ramach pierwotnej profilaktyki inwazyjnej choroby grzybiczej u dzieci z grupy wysokiego ryzyka, do której należą wszyscy pacjenci poddawani terapii z powodu ostrej białaczki limfoblastycznej, ostrej białaczki szpikowej, zespołu mielodysplastycznego, ciężkiej anemii plastycznej, przewlekłej choroby ziarniniakowej, ciężkiego złożonego niedoboru odporności oraz u pacjentów po przeszczepieniu allogenicznych komórek krwiotwórczych.

W europejskich wytycznych ECIL-4 2014 r. pozakonazol jest wskazywany jako opcjonalna terapia profilaktyczna dla dzieci w wieku 13 lat lub starszych poddawanych allo-HSCT, z grup wysokiego ryzyka z rozpoznaną *de-novo* lub nawrotem ostrej białaczki. Zaznaczyć jednak należy, iż wytyczne wskazują możliwość jego stosowania jedynie u dzieci w wieku ≥ 13 lat. Pozakonazol nie jest natomiast wskazany we wtórnej profilaktyce przeciwgrzybiczej i w leczeniu empirycznym.

Skuteczność praktyczna i kliniczna

Nie odnaleziono żadnych dowodów naukowych dotyczących stosowania wnioskowanej technologii w leczeniu pacjentów pediatrycznych z chłoniakami złośliwymi i nowotworami litymi. Dla wskazani ostro białaczka limfoblastyczna odnaleziono 3 opisy przypadków: *De Leonardis 2015*, *Almannai 2013* i *Irga 2009*.

W publikacji *De Leonardis 2015* opisano przypadek 12-letniej dziewczynki z ostrą białaczką limfoblastyczną T-komórkową. Po zdiagnozowaniu zakażenia grzybiczego w pierwszej kolejności zastosowano liposomalną amfoterycynę B oraz kaspofunginę. Po ustąpieniu większości objawów zakażenia rozpoczęto terapię pozakonazolem w miejsce amfoterycyny B. Po 6 miesiącach terapii pozakonazolem, u pacjentki nastąpił gwałtowny powrót grzybicy. Zaprzeszto podawania pozakonazolu i wznowiono terapię wysokimi dawkami amfoterycyny B. Po 58 dniach ponownie zastąpiono amfoterycynę pozakonazolem. Po 6. miesiącach pacjentka znajdowała się w stanie remisji i kontynuowała leczenie pozakonazolem.

W publikacji *Almannai 2013* opisano przypadek 3-letniej dziewczynki z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych B. U pacjentki przeprowadzono m.in. chirurgiczne oczyszczanie zatok, leczenie amfoterycyną B i pozakonazolem oraz tlenoterapię hiperbaryczną. Szybko wdrożone leczenie okazało się skuteczne i stan pacjentki zaczął się poprawiać. Kontynuowano podawanie amfoterycyny B przez okres dwóch miesięcy oraz pozakonazol przez dodatkowe cztery miesiące. W chwili zakończenia czasu obserwacji, u pacjentki stosowano chemioterapię podtrzymującą.

W publikacji *Irga 2009* opisano 3 przypadki pacjentów zmarłych na infekcje w trakcie leczenia chorób rozrostowych układu krwiotwórczego, przy czym pozakonazol był stosowany w terapii jednej osoby – 10 letniej dziewczynki z ostrą białaczką limfoblastyczną. Wykryto u niej rozległy naciek zapalny o etiologii grzybiczej obejmujący prawe płuco. Zastosowano worykonazol oraz liposomalną amfoterycynę B, jednak bez poprawy. Stan zdrowia dziewczynki się pogorszył, doszło do inwazyjnego zakażenia grzybiczego (*Mucor* spp.) w postaci wysiewu krwiopochodnego do tarczycy, śledziony i prawej nerki. Do terapii dołączono pozakonazol. Nie stwierdzono poprawy, w związku z czym podjęto decyzję o wykonaniu pulmonektomii, jednak 14 dni później pacjentka zmarła. Przyczyną była niewydolność wielonarządowa spowodowana infekcją grzybiczą.

Ze względu na brak (chłoniaki złośliwe i nowotwory lite), lub niski (ALL) poziom przedstawionych dowodów (opisy przypadków), ocena skuteczności klinicznej pozakonazolu we wnioskowanych wskazaniach jest obciążona dużą niepewnością.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Preparat Noxafil znajduje się w „Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych” gdzie jest finansowany w ramach grupy limitowej:

„112.0, Leki przeciwgrzybicze do stosowania ogólnego - pochodne triazolu – posaconazol” oraz jest finansowany ze środków publicznych w ramach katalogu chemioterapii: 1125.0, Leki p-grzybicze - pochodne triazolu – posaconazol (Noxafil (posaconazolom), zawiesina doustna, 40 mg/ml.

Zgodnie z aktualnym obwieszczeniem refundacyjnym, urzędowa cena zbytu leku Noxafil wynosi 2539,47 zł, a poziom odpłatności dla pacjenta w ramach refundacji aptecznej wynosi 3,20 zł (ryczałt).

Zgodnie z aktualnie obowiązującym obwieszczeniem refundacyjnym wysokość opłaty pacjenta za DDD preparatu Noxafil wynosi 0,61 zł, natomiast dla komparatorów odpowiednio:

- flukonazol - od 2,81 zł do 4,87 zł;
- itrakonazol - od 2,8 zł do 4,34 zł;
- worykonazol - od 1,28 zł do 46,25 zł.

Zgodnie z aktualnie obowiązującym obwieszczeniem refundacyjnym wysokość opłaty NFZ za DDD preparatu Noxafil wynosi 519,67 zł natomiast dla komparatorów odpowiednio:

- flukonazol - od 5,61 zł do 8,49 zł;
- itrakonazol - od 5,6 zł do 6,04 zł;
- worykonazol - 70,08 zł.

Wysokość opłaty za DDD z perspektywy NFZ dla preparatu Noxafil finansowanego w ramach katalogu chemioterapii wynosi 507,89 zł natomiast dla substancji czynnej worykonazol 80,64 zł

Wartość refundacji preparatu Noxafil (posaconazolom) w ramach refundacji aptecznej wyniosła ok. 4,1 mln zł w 2014 roku, w roku 2015 wzrosła do kwoty ponad 10,4 mln zł. Ponadto zgodnie z dostępnym komunikatem dla okresu styczeń - kwiecień 2016 roku przedstawiono kwotę refundacji w wysokości ok 3,2 mln zł.

Wartość refundacji ceny preparatu Noxafil (posaconazolom) w ramach chemioterapii wyniosła ok. 4,1 mln zł w 2014 roku, w roku 2015 wzrosła do kwoty ponad 11,1 mln zł. Ponadto zgodnie z dostępnym komunikatem dla okresu styczeń - kwiecień 2016 roku przedstawiono kwotę refundacji w wysokości ok 3,9 mln zł

Uwagi dodatkowe

Należy zwrócić uwagę, iż pozakonazol, który należy do triazoli nowej generacji, jest silniejszym inhibitorem izoenzymów cytochromu P450 3A4 niż flukonazol i może znacząco zmniejszać klirens niektórych leków stosowanych w leczeniu nowotworów.

AOTMiT w krótkim czasie otrzymał zlecenia na wykonanie oceny zasadności zastosowania leku Noxafil w kilku pokrewnych i nachodzących na siebie wskazaniach off-label (np. pacjenci po przeszczepie komórek krwiotwórczych, która jest metodą leczenia większości nowotworów o podłożu hematologicznym). Noxafil jest lekiem przeciwgrzybiczym i jego skuteczność nie jest bezpośrednio uzależniona od pierwotnej jednostki chorobowej. Agencja zwraca uwagę na sposób rejestracji leku przez FDA, gdzie zamiast odwoływać się do poszczególnych jednostek chorobowych, w przebiegu których może dojść do wystąpienia zakażenia grzybiczego, lek zarejestrowano w populacji pacjentów >13 r.ż., znajdujących się w grupie wysokiego ryzyka wystąpienia zakażeń grzybiczych, ze względu na ciężkie niedobory odporności.

Noxafil był wcześniej oceniany we wskazaniach off-label częściowo pokrywających się z przedmiotowym zleceniem. Rada Przejrzystości uznała za zasadne (opinia nr 2013/2016 z dnia 18 lipca 2016 r.) objęcie refundacją leku Noxafil (posaconazolom) w wskazaniach off-label: ostra białaczka limfoblastyczna wysokiego ryzyka, nawrót ostrej białaczki limfoblastycznej, lecz z ograniczeniem do populacji dzieci powyżej 13 r. ż. z nietolerancją flukonazolu lub/i itrakonazolu.

9. Piśmiennictwo

Badania pierwotne i wtórne	
De Leonardis 2015	F. De Leonardis, Recurrent rhino-ocular-cerebral mucormycosis in a leukemic child: a case report and review of pediatric literature
Almannai 2013	M. Almannai, Successful Treatment of Rhino-Orbital Mucormycosis with Posaconazole and Hyperbaric Oxygen Therapy
Irga 2009	N.Irga, M.Szalewska, L.Maciejka-Kapuścińska, Infekcje jako przyczyna zgonów u dzieci leczonych z powodu chorób rozrostowych układu krwiotwórczego, Forum Medycyny Rodzinnej 2009, tom 3, nr 2, 136–142
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
PTOHD 2016	J.R. Kowalczyk, M.J. Stefaniak, K.Kałwak J. Styczyński, "Standardy postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w inwazyjnej chorobie grzybiczej u dzieci: rekomendacje Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej"
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), Clin Microbiol Infect 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, Clinical Infectious Diseases 2011;52(4):e56–e93
BCSH 2010	Prentice AG, Glasmacher A, Hobson RP, Guidelines on the management of invasive fungal infection during therapy for haematological malignancy British Committee for Standards in Haematology, marzec 2010
ASBMT 2009	Tomblin M et al, Guidelines for Preventing Infectious Complications among Hematopoietic Cell Transplantation Recipients: A Global Perspective, Biol Blood Marrow Transplant 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. Haematologica 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, Lancet Oncol 2014; 15: e327–40
CCBD 2014	Science M, Robinson PD, MacDonald T, Rassekh, SR, Dupuis LL and Sung L. Guideline for Primary Antifungal Prophylaxis for Pediatric Patients with Cancer or Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. C17 Council. Edmonton, Alberta, Canada. 2014
CEDAC 2008	CEDAC Final Recommendation on Reconsideration and Reason for Recommendation – Posaconazole (Sprifil – Schering-Plough Canada Inc.) CEDAC Meeting – October 17, 2007, CEDAC Reconsideration – January 23, 2008, Notice of CEDAC Final Recommendation – January 30, 2008
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
Pozostałe publikacje	
ChPL Noxafil	Charakterystyka Produktu Leczniczego Noxafil (11.2014)
Szczekliak 2013	Gajewski P., Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych, Medycyna Praktyczna, Kraków, 2013.
Szczekliak 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, Zakażenia, 3/2011, http://www.zakazenia.org.pl/index.php?okno=7&id=931&art_type=11
Giebel 2013	S. Giebel, Transplantacja krwiotwórczych komórek macierzystych. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2013 r. PUO 2013
Kubicka 2008	Kubicka K., Kawalec W. (red.) Pediaatria. Podręcznik dla studentów. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2008, Wydanie III
Styczyński 2014	Styczyński J, Leczenie zakażeń u dzieci ze schorzeniami onkohematologicznymi, Postępy Nauk Medycznych, t. XXVII, nr 4, 2014
Kałwak 2014	Kałwak K, Profilaktyka zakażeń grzybiczych u dzieci poddawanych transplantacjom komórek hematopoetycznych, Acta haematologica polonica 45 (2014) 354 – 359
Szałowska 2012	Szałowska D. (2012) Przewlekła choroba ziarniniakowa. Klinika Pediatryczna 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. Czas. Stomatol., LIX, 9, 633-639

10. Załączniki

10.1. 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”;

10.2. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 11. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 28.07.2016 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba wyników
#28	Search ((((((solid[Title/Abstract] AND ("Neoplasms"[Mesh] OR (((neoplasm*[Title/Abstract] OR tumor*[Title/Abstract] OR cancer*[Title/Abstract] OR carcinom*[Title/Abstract]))) AND ("posaconazole" [Supplementary Concept] OR (((posaconazole[Title/Abstract] OR SCH-56592[Title/Abstract] OR SCH 56592[Title/Abstract] OR Noxafil[Title/Abstract]))) OR (((("Lymphoma"[Mesh] OR Lymphom*[Title/Abstract])) AND ("posaconazole" [Supplementary Concept] OR (((posaconazole[Title/Abstract] OR SCH-56592[Title/Abstract] OR SCH 56592[Title/Abstract] OR Noxafil[Title/Abstract]))) OR ((((((lymphoblast*[Title/Abstract] OR Lymphocyt*[Title/Abstract])) AND Acute[Title/Abstract] AND (Leukemia[Title/Abstract] OR Lymphoma[Title/Abstract])) OR "Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"[Mesh])) AND ("posaconazole" [Supplementary Concept] OR (((posaconazole[Title/Abstract] OR SCH-56592[Title/Abstract] OR SCH 56592[Title/Abstract] OR Noxafil[Title/Abstract]))))	46
#27	Search (((solid[Title/Abstract] AND ("Neoplasms"[Mesh] OR (((neoplasm*[Title/Abstract] OR tumor*[Title/Abstract] OR cancer*[Title/Abstract] OR carcinom*[Title/Abstract]))) AND ("posaconazole" [Supplementary Concept] OR (((posaconazole[Title/Abstract] OR SCH-56592[Title/Abstract] OR SCH 56592[Title/Abstract] OR Noxafil[Title/Abstract]))	6
#26	Search (solid[Title/Abstract] AND ("Neoplasms"[Mesh] OR (((neoplasm*[Title/Abstract] OR tumor*[Title/Abstract] OR cancer*[Title/Abstract] OR carcinom*[Title/Abstract]))	70776
#25	Search solid[Title/Abstract]	245820
#24	Search ("Neoplasms"[Mesh] OR (((neoplasm*[Title/Abstract] OR tumor*[Title/Abstract] OR cancer*[Title/Abstract] OR carcinom*[Title/Abstract]))	3406956
#23	Search (((neoplasm*[Title/Abstract] OR tumor*[Title/Abstract] OR cancer*[Title/Abstract] OR carcinom*[Title/Abstract]	2364334
#22	Search "Neoplasms"[Mesh]	2810532
#18	Search (((("Lymphoma"[Mesh] OR Lymphom*[Title/Abstract])) AND ("posaconazole" [Supplementary Concept] OR (((posaconazole[Title/Abstract] OR SCH-56592[Title/Abstract] OR SCH 56592[Title/Abstract] OR Noxafil[Title/Abstract]))	9
#17	Search ("Lymphoma"[Mesh] OR Lymphom*[Title/Abstract]	206337
#16	Search Lymphom*[Title/Abstract]	148673
#14	Search "Lymphoma"[Mesh]	154291
#12	Search ((((((lymphoblast*[Title/Abstract] OR Lymphocyt*[Title/Abstract])) AND Acute[Title/Abstract] AND (Leukemia[Title/Abstract] OR Lymphoma[Title/Abstract])) OR "Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"[Mesh])) AND ("posaconazole" [Supplementary Concept] OR (((posaconazole[Title/Abstract] OR SCH-56592[Title/Abstract] OR SCH 56592[Title/Abstract] OR Noxafil[Title/Abstract]))	32

#11	Search ((((((lymphoblast*[Title/Abstract]) OR Lymphocyt*[Title/Abstract])) AND Acute[Title/Abstract]) AND ((Leukemia[Title/Abstract]) OR Lymphoma[Title/Abstract]))) OR "Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"[Mesh]	39295
#10	Search ((((((lymphoblast*[Title/Abstract]) OR Lymphocyt*[Title/Abstract])) AND Acute[Title/Abstract]) AND ((Leukemia[Title/Abstract]) OR Lymphoma[Title/Abstract]))	29704
#9	Search (lymphoblast*[Title/Abstract]) OR Lymphocyt*[Title/Abstract]	374207
#8	Search Lymphocyt*[Title/Abstract]	335750
#7	Search lymphoblast*[Title/Abstract]	46448
#6	Search Acute[Title/Abstract]	963668
#5	Search (Leukemia[Title/Abstract]) OR Lymphoma[Title/Abstract]	297486
#4	Search "Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"[Mesh]	23605
#1	Search ("posaconazole" [Supplementary Concept]) OR (((posaconazole[Title/Abstract]) OR SCH-56592[Title/Abstract]) OR SCH 56592[Title/Abstract]) OR Noxafil[Title/Abstract]	1814

Tabela 12. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 28.07.2016 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba wyników
1	exp posaconazole/	5648
2	"posaconazol*".ti,ab,kw.	2657
3	noxafil.ti,ab,kw.	28
4	sch 56592.ti,ab,kw.	68
5	sch56592.ti,ab,kw.	24
6	spriafil.ti,ab,kw.	0
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	5813
8	exp acute lymphoblastic leukemia/	36031
9	"Leukemi*".ti,ab,kw.	206258
10	"Lymphom*".ti,ab,kw.	174153
11	9 or 10	353009
12	Acute.ti,ab,kw.	1098856
13	"lymphoblast*".ti,ab,kw.	48011
14	"Lymphocyt*".ti,ab,kw.	328601
15	13 or 14	369795
16	11 and 12 and 15	36722
17	8 or 16	49590
18	7 and 17	187
19	exp lymphoma/	198525
20	"Lymphom*".ti,ab,kw.	174153
21	19 or 20	233169
22	7 and 21	190
23	exp solid tumor/	1022311
24	"neoplasm*".ti,ab,kw.	189784
25	"tumor*".ti,ab,kw.	1299859
26	"cancer*".ti,ab,kw.	1676437
27	"carcinoma*".ti,ab,kw.	597954
28	24 or 25 or 26 or 27	2629356
29	solid.ti,ab,kw.	277693
30	28 and 29	86797
31	23 or 30	1059565
32	7 and 31	170
33	18 or 22 or 32	454
34	exp child/	1685251
35	"child*".ti,ab,kw.	1147202
36	"adolscent*".ti,ab,kw.	44
37	teen.ti,ab,kw.	4795
38	infant.ti,ab,kw.	137306
39	toddler.ti,ab,kw.	3386
40	34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39	2046479
41	33 and 40	96

Tabela 13. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 28.07.2016 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba wyników
#1	posaconazole:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	105
#2	posaconazol*:ti,ab,kw or noxafi:ti,ab,kw or sch 56592:ti,ab,kw or sch56592:ti,ab,kw or spriafil:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	105
#3	MeSH descriptor: [Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma] explode all trees	825
#4	Leukemi*:ti,ab,kw or Lymphom*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	12090
#5	lymphoblast*:ti,ab,kw or Lymphocyt*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	15305

#6	Acute:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	77813
#7	#4 and #5 and #6	2034
#8	#1 or #2	105
#9	#8 and #7	1
#10	MeSH descriptor: [Lymphoma] explode all trees	2299
#11	Lymphom*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	6035
#12	#10 or #11	6381
#13	#8 and #12	2
#14	neoplasm*:ti,ab,kw or tumor*:ti,ab,kw or cancer*:ti,ab,kw or carcinom*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	108186
#15	MeSH descriptor: [Neoplasms] explode all trees	58354
#16	#14 or #15	114553
#17	solid*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	5356
#18	#16 and #17	2188
#19	#8 and #18	0
#20	#19 or #13 or #9	3