



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Pozakonazol
we wskazaniu:

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

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

Opracowanie nr: OT. 4221.20.2022
(Aneks do opracowania nr: OT.4321.26.2019)

Data ukończenia: 20.04.2022 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

Spis treści

1. Przedmiot i historia zlecenia	4
2. Rekomendacje kliniczne	5
3. Wskazanie dowodów naukowych	8
3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	8
3.1.1. Opis badań i wyników włączonych do analizy	8
3.2. Podsumowanie	10
4. Źródła.....	12
5. Załączniki.....	12
5.1. Wykaz leków zawierających lansoprazol, omeprazol, pantoprazol finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania	13
5.2. Strategia wyszukiwania publikacji	13

1. Przedmiot i historia zlecenia

Na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2022 r., poz. 463, z późn. zm.), niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr OT.4321.26.2019. Na podstawie ww. opracowania wydano pozytywną Opinię Rady Przejrzystości nr 178/2019 z dnia 17 czerwca 2019 r. w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych substancji czynnej posaconazolom we wskazaniu innym niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego: ostra białaczka limfoblastyczna wysokiego ryzyka u dzieci poniżej 18 r.ż., nawrót ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci poniżej 18 r.ż., nawrót ostrej białaczki szpikowej u dzieci poniżej 18 r.ż. Opracowanie to stanowi również aktualizację raportu nr OT.434.16.2016 (Opinia Rady Przejrzystości nr 241/2016 – opinia negatywna, ale pozytywna dla powyższych wskazań u dzieci powyżej 13. roku życia z nietolerancją na lukonazol lub/i itrakonazol). Produkt Noxafil zawierający pozakonazol podlegał również ocenie w 2014 r. we wskazaniach:

- zespół mielodysplastyczny (MDS) u pacjentów <18 r.ż. przygotowujących do przeszczepienia komórek krwiotwórczych;
- u pacjentów <18 r.ż. w przewlekłej chorobie ziarniniakowej (D71) charakteryzującej się wysoką częstością grzybiczych zakażeń narządowych;
- 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;
- u pacjentów <18 r.ż. z ostrą białaczką limfoblastyczną wysokiego ryzyka, z nawrotem ostrej białaczki limfoblastycznej lub ostrej białaczki szpikowej

– Opinia Rady Przejrzystości (nr 221/2014) była wówczas pozytywna.

Szczegółowy wykaz leków zawierających ocenianą substancję finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianych wskazań znajduje się w załączniku 5.1 do niniejszego aneksu.

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednim opracowaniu w zakresie:

- istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej;
- istnienia nowych dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej.

2. Rekomendacje kliniczne

W dniach 18-22.03.2022 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych opisanych w raporcie AOTMiT z 2019 roku nr OT.4321.26.2019.

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej opublikowanych po czerwcu 2019 roku przeszukano następujące źródła:

- polskie:
 - Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (<https://ptok.pl/>);
 - Polskie Towarzystwo Onkologii i Hematologii Dziecięcej (<https://ptohd.pl/>);
- europejskie i/lub międzynarodowe:
 - European Society for Medical Oncology (<https://www.esmo.org/>);
 - European Conference of Infections in Leukaemia (<https://ecil-leukaemia.com/en/>).

Podczas wyszukiwania wykorzystano również wyszukiwarkę google.com.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 dokumenty wytycznych: PTHITK/ PTOHD/ PALG 2020, POGOO 2020, WMBT/ ASTCT 2020. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Hematologii i Transfuzji Krwi, Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej oraz Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (PTHITK/ PTOHD/ PALG 2020) wskazują, iż zawiesina doustna pozakonazolu pozostaje w Polsce leczeniem z wyboru w profilaktyce u dzieci z wysokim ryzykiem rozwoju inwazyjnej choroby grzybiczej. Jako alternatywę dla pozakonazolu wytyczne wskazują mykafunginę. Podczas wtórnej profilaktyki przeciwgrzybiczej oraz empirycznej terapii przeciwgrzybiczej u dzieci wytyczne wskazują na możliwość zastosowania pozakonazolu lub worykonazolu. Wytyczne nie ograniczają wieku dzieci, u których terapie mogą być stosowane. Wytyczne Pediatric Oncology Group of Ontario (POGOO 2020) dotyczące ogólnoustrojowej profilaktyki przeciwgrzybiczej u pacjentów pediatrycznych z nowotworami układu krwiotwórczego i biorców przeszczepów komórek macierzystych wskazują na pozakonazol jako opcję leczenia u dzieci ≥ 13 r.ż. Ogólnoswiatowa Sieć Transplantacji Krwi i Szpiku (WMBT, Worldwide Network for Blood and Marrow Transplantation) przedstawiła zalecenia dotyczące niezbędnych leków wymaganych do stworzenia programu transplantacji komórek krwiotwórczych, do których zalicza się: filgrastym, chemioterapię, leki stosowane w prewencji drgawek, leki immunosupresyjne w prewencji i leczeniu GvHD (choroba przeszczep przeciw gospodarzowi), przeciwwymiotne i przeciw nudnościom, przeciwdrobnoustrojowe (antybakteryjne, antygrzybicze (w tym również pozakonazol), antywirusowe), leki stosowane w prewencji i terapii zespołu niedrożności zatokowej (SOS) i inne takie jak: dożylna immunoglobulina, środki narkotyczne (wykazu IV), leki stosowane w leczeniu bólu kontrolowanego przez pacjenta (PCA) oraz całkowite żywienie pozajelitowe. Wytyczne nie przedstawiają zaleceń dla konkretnych grup wiekowych z uwzględnieniem populacji dzieci poniżej 18 r.ż.

W ramach wyszukiwania przeprowadzonego w 2019 r. zidentyfikowano 3 dokumenty wytycznych: 1 rekomendację Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej, 1 rekomendację ze Stanów Zjednoczonych National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2019) oraz wytyczne europejskie European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 2017). W polskich wytycznych pozakonazol był zalecany w leczeniu inwazyjnej aspergilozy oraz w drugiej linii leczenia mukormykozy. W wytycznych NCCN 2019 i ECIL 2017 nie przedstawiono zaleceń dla populacji pediatrycznej. Wytyczne NCCN 2019 wymieniały pozakonazol jako opcję terapeutyczną w profilaktyce przeciwgrzybiczej w przypadku ostrej białaczki szpikowej przy współwystępowaniu neutropenii. Natomiast w obydwu zagranicznych dokumentach analizowana substancja czynna zalecana była w przypadku mukormykozy i aspergilozy w różnych liniach leczenia.

Tabela 1. Wytyczne praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Wytyczne polskie	
PTHITK / PTOHD / PALG* 2020	<p>Rekomendacje dotyczące postępowania przeciwgrzybiczego u dorosłych i dzieci z nowotworami układu krwiotwórczego lub poddawanych przeszczepieniu komórek krwiotwórczych</p> <p>Profilaktyka przeciwgrzybicza u dzieci z wysokim ryzykiem rozwoju inwazyjnej choroby grzybiczej (IFD)</p> <p>Skuteczną profilaktykę przeciw grzybom pleśniowym należy stosować u pacjentów z ryzykiem rozwoju IFD (B, II). Leczeniem z wyboru w Polsce pozostaje zawiesina doustna pozakonazolu (B, I). Dawkowanie zależne jest od masy ciała i podzielone jest na dwie dawki na dobę. U pacjentów pediatrycznych, w wieku od 1. miesiąca do 12</p>

	<p>lat, można zastosować początkową dawkę pozakonazolu 6 mg/kg trzy razy na dobę. Podczas profilaktyki pozakonazolem należy unikać równoległego podawania inhibitorów pompy protonowej (PPI) (omeprazol) i/lub a kaloidów barwinka różyczkowego.</p> <p><u>Rekomendowane dawkowanie pozakonazolu – dzieci</u></p> <table border="1" data-bbox="373 327 1444 663"> <thead> <tr> <th>Masa ciała (kg)</th> <th>Dawka w mg</th> <th>Dawka w ml</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>10-14</td> <td>2x120</td> <td>2x3</td> </tr> <tr> <td>15-19</td> <td>2x160</td> <td>2x4</td> </tr> <tr> <td>20-24</td> <td>2x200</td> <td>2x5</td> </tr> <tr> <td>25-29</td> <td>2x220</td> <td>2x2,2</td> </tr> <tr> <td>30-34</td> <td>2x260</td> <td>2x6,5</td> </tr> <tr> <td>35-39</td> <td>2x280</td> <td>2x7</td> </tr> <tr> <td>≥40</td> <td>2x300</td> <td>2x7,5</td> </tr> </tbody> </table> <p>Mykafungina w dawce 1 mg/kg/dobę może być alternatywą dla pozakonazolu (należy jednak monitorować czynność wątroby w trakcie leczenia mykafunginą). Można rozważyć profilaktykę flukonazolem (dawka: 8–12 mg/kg/dobę) (C, I), należy jednak pamiętać, że azol ten jest skuteczny głównie przeciwko <i>Candida albicans</i>.</p> <p>Wtórna profilaktyka przeciwgrzybicza u dzieci Zaleca się wtórna chemioprophylaktykę przeciwgrzybiczą, ukierunkowaną na poprzednio wykryte patogeny grzybicze, tak długo jak u pacjenta utrzymuje się neutropenia lub immunosupresja (A, II). Można rozważyć zastosowanie pozakonazolu lub worykonazolu.</p> <p>Empiryczna terapia przeciwgrzybicza u dzieci Jeśli w profilaktyce przeciwgrzybiczej stosowano flukonazol, to w terapii empirycznej można zastosować echinokandyny, LAmB (liposomalna amfoterycyna B) lub worykonazol. W przypadku stosowania w profilaktyce worykonazolu lub pozakonazolu, lekiem z wyboru w terapii empirycznej jest LAmB.</p> <p><u>Sila rekomendacji:</u> A – Silne poparcie zalecenia dotyczącego stosowania B – Umiarkowane poparcie zalecenia dotyczącego stosowania C – Marginalne poparcie zalecenia dotyczącego stosowania D – Wsparcie dla zalecenia przeciwko stosowaniu</p> <p><u>Jakość dowodów:</u> Poziom I – Dowody z co najmniej 1 prawidłowo zaprojektowanego randomizowanego, kontrolowanego badania (zorientowanego na pierwszorzędkowy punkt końcowy) Poziom II – Dowody z co najmniej 1 prawidłowo zaprojektowanego badania klinicznego (w tym drugorzędowych punktów końcowych), bez randomizacji; z kohortowych lub kontrolowanych badań analitycznych (najlepiej z >1 ośrodką); danych z wielu szeregów czasowych; lub z niekontrolowanych eksperymentów Poziom III – Dowody z opinii ekspertów, oparte na doświadczeniu klinicznym, opisach przypadków lub raportach komisji eksperckich</p> <p><u>Dodatkowe źródło finansowania:</u> brak <u>Konflikt interesów:</u> niektórzy z autorów zadeklarowali potencjalny konflikt interesów</p>	Masa ciała (kg)	Dawka w mg	Dawka w ml	10-14	2x120	2x3	15-19	2x160	2x4	20-24	2x200	2x5	25-29	2x220	2x2,2	30-34	2x260	2x6,5	35-39	2x280	2x7	≥40	2x300	2x7,5
Masa ciała (kg)	Dawka w mg	Dawka w ml																							
10-14	2x120	2x3																							
15-19	2x160	2x4																							
20-24	2x200	2x5																							
25-29	2x220	2x2,2																							
30-34	2x260	2x6,5																							
35-39	2x280	2x7																							
≥40	2x300	2x7,5																							
Wytyczne zagraniczne																									
POGOO 2020	<p>Wytyczne praktyki klinicznej dotyczące ogólnoustrojowej profilaktyki przeciwgrzybiczej u pacjentów pediatrycznych z rakiem i biorców przeszczepów komórek macierzystych układu krwiotwórczego</p> <p>Ostra białaczka szpikowa Zaleca się stosowanie ogólnoustrojowej profilaktyki przeciwgrzybiczej wśród dzieci i młodzieży z ostrą białaczką szpikową otrzymujących leczenie, które może powodować głęboką i długotrwałą neutropenię. [silna rekomendacja; wysokiej jakości dowody]</p> <p>Ostra białaczka limfoblastyczna Należy rozważyć zastosowanie ogólnoustrojowej profilaktyki przeciwgrzybiczej u dzieci i młodzieży z nowo rozpoznaną i nawrotową ostrą białaczką limfoblastyczną z wysokim ryzykiem IFD. [słaba rekomendacja; niskiej jakości dowody]</p> <p>Nie zaleca się rutynowej ogólnoustrojowej profilaktyki przeciwgrzybiczej wśród dzieci i młodzieży z ostrą białaczką limfoblastyczną z niskim ryzykiem IFD. [silna rekomendacja; dowody niskiej jakości]</p> <p>Na niskie ryzyko wystąpienia inwazyjnej choroby grzybiczej wpływa brak czynników ryzyka, takich jak przedłużająca się neutropenia i podawanie kortykosteroidów. Do grupy niskiego ryzyka IFD należą m.in. pacjenci pediatryczni otrzymujący chemioterapię podtrzymującą z powodu ostrej białaczki limfoblastycznej.</p> <p>Wybór środka przeciwgrzybiczego w ogólnoustrojowej profilaktyce przeciwgrzybiczej Wybierając środek aktywny przeciwko grzybom pleśniowym, powinno podawać się echinokandynę lub azol aktywny przeciwko grzybom pleśniowym. [silna rekomendacja; dowody umiarkowanej jakości]</p> <p>Na wybór konkretnego środka czynnego wobec grzybów pleśniowych wpływa wiele czynników, w tym lokalna epidemiologia, profil działań niepożądanych, potencjalne interakcje między lekami, koszty i dostępność leków.</p>																								

	<p>W przypadku dzieci w wieku <13 lat zaleca się stosowanie echinokandyny, worykonazolu lub itraconazolu. Pozakonazol traktowany jest jako opcja leczenia u dzieci ≥13 r.ż..</p> <p><i>Dodatkowe źródło finansowania: Pediatric Oncology Group of Ontario, Wellcome Trust Strategic Award (Grant No. 097377), the Medical Research Council Center for Medical Mycology (Grant No. MR/N006364/2) at the University of Exeter, Canada Research Chair in Pediatric Oncology Supportive Care</i></p> <p><i>Konflikt interesów: niektórzy z autorów zadeklarowali potencjalny konflikt interesów</i></p>
<p>WMBT 2020</p>	<p>Zalecenia Ogólnosiwiatowej Sieci Transplantacji Krwi i Szpiku (WMBT, Worldwide Network for Blood and Marrow Transplantation) dotyczące niezbędnych leków wymaganych do ustanowienia programu transplantacji komórek krwiotwórczych na wczesnym etapie</p> <p>Raport przedstawia wyniki pracy grupy ekspertów z co najmniej 5 letnim doświadczeniem w zakresie HCT (przeszczep komórek krwiotwórczych, ang. hematopoietic cell transplantation). Eksperti przygotowali listę 65 leków wykorzystywanych na różnych etapach transplantacji. Wśród leków o działaniu przeciwgrzybiczym eksperci wymieniają pozakonazol (70% ekspertów wskazało pozakonazol jako lek „preferowany, ale nie wymagany” w I etapie programu HCT), a także inne substancje o działaniu p/grzybiczym: amfoterycyna B, flukozanol, echinokandyny, izawukonazol, nazonium oraz worykonazol.</p> <p>Pozakonazol nie został wskazany jako środek przeciwdrobnoustrojowy w sugerowanej procedurze przeszczepu (I etap programu) u pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL, ang. acute lymphoblastic leukemia). Wskazane jest stosowanie: piperacyliny/tazobaktamu, cefepimu, ciprofloksacyny, wankomycyny, flukonazolu, acyklowiru, gancyklowiru oraz bactrimu (skojarzenie sulfametoksazolu z trimetoprimem).</p> <p>Autorzy wytycznych nie omawiają stosowania pozakonazolu w konkretnych grupach wiekowych – brak informacji na temat zastosowania pozakonazolu u dzieci poniżej 18 r.ż.</p> <p><i>Dodatkowe źródło finansowania: brak</i></p> <p><i>Konflikt interesów: brak</i></p>

* wytyczne Polskiego Towarzystwa Hematologii i Transfuzji Krwi, Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej oraz Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych zostały przetłumaczone z języka angielskiego

ASTCT – ang. *American Society for Transplantation and Cellular Therapy*, HSCT – transplantacja komórek krwiotwórczych (ang. *hematopoietic stem-cell transplantation*), IFD – inwazyjna choroba grzybicza (ang. *invasive fungal disease*), LAmB – liposomalna amfoterycyna B, POGOO – *Pediatric Oncology Group of Ontario*, PTHITK – Polskie Towarzystwo Hematologii i Transfuzji Krwi, PTOHD – Polskie Towarzystwo Onkologii i Hematologii Dziecięcej, PALG – Polska Grupa ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych, WMBT – Ogólnosiwiatowa Sieć Transplantacji Krwi i Szpiku (ang. *Worldwide Network for Blood and Marrow Transplantation*)

3. Wskazanie dowodów naukowych

3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Analitycy Agencji przeprowadzili aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2019 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających pozakonazol w profilaktyce zakażeń grzybiczych u pacjentów do 18 r.ż., chorujących na ostrą białaczkę limfoblastyczną, nawrót ostrej białaczki limfoblastycznej lub nawrót ostrej białaczki szpikowej. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 16.03.2022 r. w bazach medycznych MEDLINE (via Pubmed), EMBASE oraz Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 5.06.2019 r., tj. do aneksu włączano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu nr OT.4321.26.2019.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

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

Interwencja: pozakonazol stosowany w formie zawiesiny doustnej w monoterapii

Komparator: bez ograniczeń

Punkty końcowe: dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania pozakonazolu w analizowanej populacji pacjentów

Typ badań: w niniejszym aneksie, zgodnie z metodologią przyjętą w aneksie z 2019 r., zdecydowano się nie uwzględniać dowodów naukowych niższej jakości niż w opracowaniu z 2016 roku (do którego włączono badanie retrospektywne do analizy skuteczności oraz badania prospektywne i retrospektywne do analizy bezpieczeństwa). W konsekwencji do niniejszego opracowania zdecydowano się włączyć przeglądy systematyczne (z metaanalizą lub bez), badania kliniczne z grupą kontrolną oraz badania bez grupy kontrolnej i badania obserwacyjne

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

3.1.1. Opis badań i wyników włączonych do analizy

Do niniejszego opracowania włączono jedno retrospektywne, jednoosrodkowe badanie kohortowe (Zhang 2020), którego celem było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa pozakonazolu i flukonazolu w zapobieganiu infekcjom grzybiczym u pediatrycznych pacjentów z białaczką limfoblastyczną.

Tabela 2. Charakterystyka badania retrospektywnego dotyczącego stosowania pozakonazolu w zapobieganiu poważnych infekcji grzybiczych u dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną poddawanych leczeniu indukcyjnemu

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkt końcowy
<p>Zhang 2020</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</p> <p><u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> Fundamental Research Funds for the Xi'an Children's Hospital (2018A03); National Natural Science Foundation of Shaanxi Province (2016JZ031); Shaanxi Science Research and Development Program Project (2015SF133);</p>	<p><u>Typ badania:</u> retrospektywne, kohortowe, jednoosrodkowe</p> <p><u>Cel badania:</u> porównanie skuteczności i bezpieczeństwa pozakonazolu i flukonazolu w zapobieganiu* infekcjom grzybiczym u pacjentów pediatrycznych z białaczką limfoblastyczną (ALL)</p> <p><u>Analiza danych:</u> W celu oceny związku pomiędzy występowaniem infekcji grzybiczych a stosowaniem pierwotnej profilaktyki przeciwgrzybiczej przeprowadzono wieloczynnikową analizę regresji logistycznej. W pierwszej kolejności uwzględniono wiek, płeć, typ białaczki, ryzyko ALL oraz infekcje bakteryjne jako czynniki prognostyczne. Następnie zastosowano model regresji logistycznej w celu dostosowania grup stosujących profilaktykę w zakresie długości neutropenii jako czynnika prognostycznego, z odwrotne ważonym</p>	<p><u>Charakterystyka pacjentów:</u> Do badania włączono dzieci przyjęte do szpitala (Xi'an Children's Hospital) między styczniem 2017 r. a grudniem 2018 r. z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną.</p> <p>Terapia indukcyjna była podawana przez co najmniej 38 dni i obejmowała 7-dniową terapię prednizonem, 31-dniową terapię deksametazonem, 4 tygodniową terapię winkrystyną oraz 1 lub 2 tygodniową terapię daunorubicyną, a następnie podawano 8 razy asparaginazę (co 3 dni) i dwa razy zastrzyk pegaspargazy (co 2 tygodnie).</p> <p><u>Kryteria wyłączenie:</u> – pacjenci z ostrą białaczką limfoblastyczną poddani przeszczepieniu komórek macierzystych i pacjenci z chorobą nawrotową</p>	<ul style="list-style-type: none"> • częstość występowania infekcji grzybiczych • czas do wystąpienia infekcji w trakcie terapii indukcyjnej • hepatotoksyczność

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkt końcowy
<i>Fundamental Research Funds for the Central Universities and Innovation Fund of Xidian University.</i>	<p>prawdopodobieństwem zgodnie z metodą dopasowania grup (ang. <i>propensity score</i>).</p> <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • pozakonazol w dawce 4 mg/kg trzy razy dziennie doustnie w postaci zawiesiny • flukonazol w dawce 1-3 mg/kg raz dziennie doustnie w postaci zawiesiny <p>W czasie pierwszych 15 dni terapii indukcyjnej profilaktyka pozakonazolem lub flukonazolem była podawana pacjentom z neutropenią (całkowita liczba neutrofilii (ANC) $\leq 500 \mu\text{L}$).</p> <p>Profilaktyka była przerywana gdy tylko ANC wzrastało do co najmniej 1/mL lub gdy doszło do infekcji grzybiczej, w zależności od tego co wystąpiło jako pierwsze.</p> <p>Z uwagi na fakt, iż winkrystyna może nasilać neurotoksyczności azoli, przerywano podawanie pozakonazolu lub flukonazolu na dwa dni przed i w dniu podawania winkrystyny.</p>	<p>- prawdopodobna lub udowodniona infekcja grzybicza przed podaniem terapii indukcyjnej zgodnie z <i>Revised Definitions of Invasive Fungal Disease</i> z <i>the European Organization for Research and Treatment of Cancer Criteria</i> (un knięcie błędnego zakwalifikowania terapii przeciwwgrzybiczej jako profilaktyki)</p> <p>- terapia skojarzona pozakonazolem, i flukonazolem lub innymi terapiami przeciwwgrzybiczymi</p> <p><u>Liczba pacjentów</u> (N=155 pacjentów):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Brak profilaktyki: 60 pacjentów • Pozakonazol: 70 pacjentów • Flukonazol: 25 pacjentów <p><u>Mediana wieku pacjentów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Brak profilaktyki: 4 lata (3,2 – 6,3) • Pozakonazol: 3,9 lat (2,58 – 6) • Flukonazol: 5,5 lat (3,3 – 6,8) 	

ALL – białaczka limfoblastyczna (ang. *acute lymphoblastic leukemia*), ANC – całkowita liczba neutrofilii

*profilaktyka była definiowana jako podanie leków przeciwwgrzybiczych w czasie terapii indukcyjnej przed podejrzeniem lub potwierdzeniem infekcji grzybiczej

Skuteczność

W badaniu wykazano, iż infekcje grzybicze występowały istotnie statystycznie (IS) rzadziej w grupie pozakonazolu w porównaniu z grupą bez profilaktyki ($p=0,027$). Ponadto infekcje grzybicze występowały IS rzadziej w grupie pacjentów stosujących pozakonazol w porównaniu z grupą pacjentów stosujących flukonazol ($p<0,001$) (analiza statystyczna nie została przedstawiona w tabeli – przeprowadzono test Fishera w celu porównania proporcji).

Tabela 3. Wyniki analizy skuteczności – odsetek pacjentów z infekcją grzybiczą

Punkt końcowy	Pozakonazol N=70	Flukonazol N=25	Brak profilaktyki N=60
Odsetek pacjentów z infekcją grzybiczą występującą w czasie leczenia indukcyjnego	18 (26%)	18 (72%)	27 (45%)

Po przeprowadzeniu analizy z dopasowaniem grup wykazano, że zastosowanie pozakonazolu jest związane z IS rzadszym występowaniem inwazyjnych infekcji grzybiczych w porównaniu z grupą nie przyjmującą profilaktyki (OR=0,365 (95%CI: 0,163; 0,819. $p=0,015$). Ponadto zastosowanie pozakonazolu wiązało się z IS rzadszym występowaniem infekcji grzybiczych w porównaniu z flukonazolem (OR=0,120 (95%CI: 0,041; 0,350, $p < 0,001$).

Tabela 4. Wyniki analizy skuteczności – częstość występowania infekcji grzybiczych

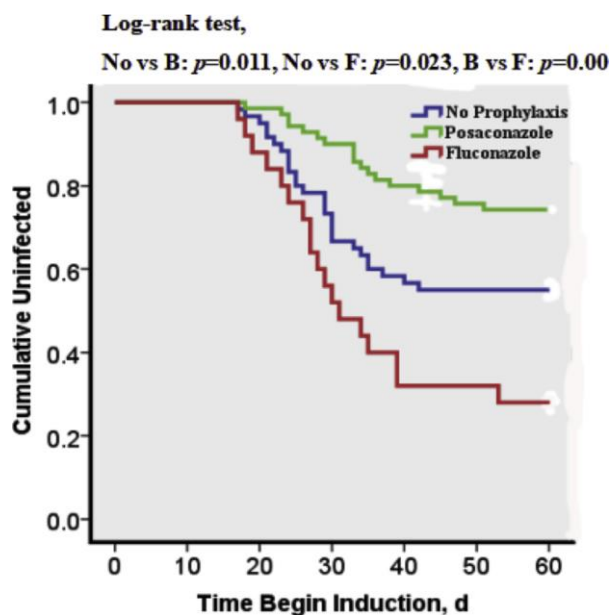
Infekcja grzybicza	OR (95%CI), wartość p Dane surowe	OR (95%CI), wartość p Dostosowanie populacji*
Pozakonazol vs brak profilaktyki	0,423 (0,202; 0,886), 0,023	0,365 (0,163; 0,819), $p=0,015$
Pozakonazol vs flukonazol	0,135 (0,048; 0,357), $p<0,001$	0,120 (0,041; 0,350), $p<0,001$

* Dopasowanie grup (ang. *propensity score*) stosujących profilaktykę zostało oszacowane z zastosowaniem wielokryterialnej regresji logistycznej z uwzględnieniem wieku, płci, ryzyka ALL, infekcji bakteryjnych i typu białaczki jako czynników prognostycznych; następnie zastosowano regresję logistyczną w celu dopasowania grup stosujących profilaktykę w zakresie trwania neutropenii w czasie leczenia indukcyjnego jako czynnika prognostycznego wyników klinicznych.

CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*), OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*)

Analiza Kaplana-Meiera wykazała, że zastosowanie pozakonazolu w ramach profilaktyki IS opóźniło wystąpienie infekcji grzybiczej w czasie terapii indukcyjnej w porównaniu z grupą kontrolną ($p=0,011$), natomiast

po zastosowaniu profilaktycznym flukonazolu infekcje grzybicze występowały wcześniej niż w grupie kontrolnej ($p=0,023$). Nie przeprowadzono analizy statystycznej dla porównania pozakonazolu z flukonazolem. Poniżej przedstawiono wykres Kaplana-Meiera w zakresie czasu do wystąpienia infekcji podczas terapii indukcyjnej.



Rysunek 1. Analiza Kaplana-Meiera – czas do wystąpienia infekcji grzybiczej podczas terapii indukcyjnej

Analiza bezpieczeństwa

Łącznie 143 pacjentów oceniono pod kątem hepatotoksyczności. Analiza jednoczynnikowa wykazała, że zastosowanie profilaktyki nie wiązało się z pogorszeniem czynności wątroby. W niniejszym badaniu wykazano, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych w czasie terapii indukcyjnej przy profilaktycznym zastosowaniu pozakonazolu i flukonazolu nie różniła się. Zastosowanie pozakonazolu wiązało się z IS częstszym występowaniem hepatotoksyczności ≥ 2 stopnia w porównaniu z grupą stosującą flukonazol ($p=0,007$).

Tabela 5. Analiza bezpieczeństwa – hepatotoksyczność w czasie stosowania terapii indukcyjnej

Stopień zaburzeń czynności wątroby	Brak profilaktyki n (%) n=55	Profilaktyka pozakonazolem n (%) n=65	Profilaktyka flukonazolem n (%) n=23	wartość p pozakonazol vs brak profilaktyki	wartość p pozakonazol vs flukonazol
≥ 1 stopień	23 (41,8)	31 (47,7)	9 (39,1)	0,583	0,627
≥ 2 stopień	4 (12,7)	15 (23,1)	0 (0,0)	0,163	0,007
≥ 3 stopień	7 (12,7)	8 (12,3)	1 (4,3)	>0,99	0,436

3.2. Podsumowanie

Do niniejszego opracowania włączono jedno badanie retrospektywne Zhang 2020 dotyczące stosowania pozakonazolu w porównaniu z flukonazolem i brakiem podawania leków w profilaktyce zakażeń grzybiczych u pacjentów pediatrycznych z białaczką limfoblastyczną.

W badaniu wykazano, iż infekcje grzybicze występowały IS rzadziej w populacji pacjentów leczonych pozakonazolem w porównaniu z grupą pacjentów niestosujących profilaktyki ($p=0,027$) i w porównaniu z grupą pacjentów stosujących flukonazol ($p=<0,001$). W populacji przyjmującej pozakonazol dochodziło również do IS opóźnienia czasu do wystąpienia infekcji w porównaniu z brakiem stosowania profilaktyki (nie przeprowadzono podobnego porównania dla pozakonazolu vs flukonazol).

W analizie bezpieczeństwa wykazano brak wpływu terapii profilaktycznej na pogorszenie czynności wątroby. Aczkolwiek stosowanie pozakonazolu wiązało z IS częstszym wstępowaniem zaburzeń czynności wątroby ≥ 2 stopnia.

Ograniczeniem analizy jest brak odnalezienia badań z wyższych poziomów dowodów naukowych niż badania obserwacyjne. Jednocześnie odnalezione w ramach prac nad niniejszym aneksem badanie dotyczyło jedynie pacjentów z białaczką limfoblastyczną. Należy mieć jednak na uwadze szczególnie wiek populacji docelowej, której dotyczy zlecenie.

Do ograniczeń badania Zhang 2020 należy brak odniesienia się do zdarzeń niepożądanych innych niż zaburzenia wątroby.

W ramach wyszukiwania przeprowadzonego w 2019 r. odnaleziono 1 prospektywne, nierandomizowane badanie (Döring 2017). W badaniu tym porównywano wyniki skuteczności pozakonazolu stosowanego w postaci zawiesiny doustnej z pozakonazolem podawanym w tabletkach w ramach profilaktyki zakażeń grzybiczych u pacjentów pediatrycznych z nowotworami hematoonkologicznymi lub chorobami hematologicznymi nienowotworowymi po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych. Wśród 31 pacjentów stosujących pozakonazol w postaci zawiesiny było 3 chorych z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL), 2 z nawrotową ostrą białaczką limfoblastyczną (ALLR) oraz 2 z nawrotową ostrą białaczką szpikową (AMLR). U żadnego z tych pacjentów podczas stosowania pozakonazolu w ciągu 108-dniowego okresu obserwacji nie wystąpiły zakażenia grzybicze. Zdarzenia niepożądane wystąpiły u 3 pacjentów. U 2 były to nudności, a u jednego krótkotrwała utrata apetytu. Analiza wykazała hepatotoksyczne działanie pozakonazolu (podwyższony poziom AST i ALT).

4. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

Zhang 2020 Posaconazole and fluconazole prophylaxis during induction therapy for pediatric acute lymphoblastic leukemia, *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, czerwiec 2020

Rekomendacje kliniczne

PTHITK / PTOHD / PALG* 2020 Gil L, Kałwak K, Piekarska A, et al., Antifungal management in adults and children with hematological malignancies or undergoing hematopoietic cell transplantation: recommendations of Polish Society of Hematology and Blood Transfusion, Polish Society of Pediatric Oncology and Hematology, and Polish Adult Leukemia Study Group, *Acta Haematologica Polonica*, 2020

POGOO 2020 Lehrnbecher T, Fisher B, Phillips B, et al., Clinical Practice Guideline for Systemic Antifungal Prophylaxis in Pediatric Patients With Cancer and Hematopoietic Stem-Cell Transplantation Recipients, *J Clin Oncol* 38:3205-3216, 2020

WMBT 2020 Fakh RE, Greinix H, Koh M, et al., Worldwide Network for Blood and Marrow Transplantation (WMBT) Recommendations Regarding Essential Medications Required To Establish An Early Stage Hematopoietic Cell Transplantation Program, *Transplantation and Cellular Therapy* 27, 2021

Pozostałe publikacje

Obwieszczenie MZ Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2022 r.

Opinia RP nr 221/2014 Opinia Rady Przejrzystości nr 221/2014 z dnia 28 lipca 2014 r. w sprawie zasadności finansowania produktu leczniczego Noxafil (posaconazolium) w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Opinia RP nr 241/2016 Opinia Rady Przejrzystości nr 178/2016 z dnia 8 sierpnia 2016 roku w sprawie objęcia refundacją leku Noxafil (posaconazolium) w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Opinia RP nr 178/2019 Opinia Rady Przejrzystości nr 178/2019 z dnia 17 czerwca 2019 roku w sprawie substancji czynnej posaconasolum we wskazaniach pozarejestacyjnych: ostra białaczka limfoblastyczna wysokiego ryzyka u dzieci poniżej 18 r.ż., nawrót ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci poniżej 18 r.ż., nawrót ostrej białaczki szpikowej u dzieci poniżej 18.r.z.

Raport nr OT.434.16.2016 Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wydział Oceny Technologii Medycznych, Noxafil (posaconazolium) we wskazaniach: ostra białaczka limfoblastyczna wysokiego ryzyka, nawrót ostrej białaczki limfoblastycznej, nawrót ostrej białaczki szpikowej u dzieci poniżej 18 r.ż. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych w katalogu chemioterapii we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego, 4 lipca 2016 r.

Raport nr. 4321.26.2019 Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wydział Oceny Technologii Medycznych, Pozakonazol we wskazaniach: ostra białaczka limfoblastyczna wysokiego ryzyka, nawrót ostrej białaczki limfoblastycznej, nawrót ostrej białaczki szpikowej u dzieci poniżej 18 r.ż. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego, Aneks do raportu OT.434.16.2016, 12 czerwca 2019 r.

5. Załączniki

5.1. Wykaz leków zawierających lansoprazol, omeprazol, pantoprazol finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania

Tabela 6. Produkty lecznicze zawierające pozaconazol refundowane w ramach katalogu C w ocenianym wskazaniu zgodnie z obwieszczeniem MZ z dnia 21.02.2022 r.

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO
Pozaconazol						
Noxafil, zawiesina doustna, 40 mg/ml	105 ml	05909990335244	18 856,80	19 799,64	19 799,64	bezpłatny
Posaconazole AHCL, zawiesina doustna, 40 mg/ml		05055565754351	2 503,09	2 628,24	679,27	
Posaconazole Glenmark, zawiesina doustna, 40 mg/ml		08595112678152	648,00	680,40		
Posaconazole Mylan, zawiesina doustna, 40 mg/ml		05901797710743	734,40	771,12		
Posaconazole Sandoz, zawiesina doustna, 40 mg/ml		07613421033408	648,00	680,40		
Posaconazole Stada, zawiesina doustna, 40 mg/ml		05909991368562	907,20	952,56		
Posaconazole Teva, zawiesina doustna, 40 mg/ml		05909991422059	646,92	679,27		

Skróty: UCZ – urzędowa cena zbytu, CHB – cena hurtowa brutto, WLF – Wysokość limitu finansowania, PO – poziom odpłatności

5.2. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 7. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 16.03.2022 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Search: leukemia*[Title/Abstract]	239,78
#2	Search: monocytic[Title/Abstract]	15,635
#3	Search: myelo*[Title/Abstract]	290,735
#4	Search: granulocytic[Title/Abstract]	9,12
#5	Search: Lympho*[Title/Abstract]	739,25
#6	Search: (((((Lympho*[Title/Abstract]) OR (granulocytic[Title/Abstract])) OR (myelo*[Title/Abstract])) OR (monocytic[Title/Abstract]))	994,811
#7	Search: ((((((Lympho*[Title/Abstract]) OR (granulocytic[Title/Abstract])) OR (myelo*[Title/Abstract])) OR (monocytic[Title/Abstract])) AND (leukemia*[Title/Abstract]))	161,021
#8	Search: "Leukemia, Myeloid"[Mesh] Sort by: Most Recent	102,136
#9	Search: "Leukemia, Monocytic, Acute"[Mesh] Sort by: Most Recent	2,734
#10	Search: "Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"[Mesh] OR "Leukemia, Lymphoid"[Mesh] Sort by: Most Recent	78,648
#11	Search: (((((((Lympho*[Title/Abstract]) OR (granulocytic[Title/Abstract])) OR (myelo*[Title/Abstract])) OR (monocytic[Title/Abstract])) AND (leukemia*[Title/Abstract])) OR ("Leukemia, Myeloid"[Mesh])) OR ("Leukemia, Monocytic, Acute"[Mesh])) OR ("Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"[Mesh] OR "Leukemia, Lymphoid"[Mesh])	229,855
#12	Search: posaconazol*[Title/Abstract]	2,956
#13	Search: "posaconazole" [Supplementary Concept] Sort by: Most Recent	1,493
#14	Search: SCH-56592[Title/Abstract]	57
#15	Search: SCH 56592[Title/Abstract]	57
#16	Search: Noxafil[Title/Abstract]	28
#17	Search: (((((posaconazol*[Title/Abstract]) OR ("posaconazole" [Supplementary Concept])) OR (SCH-56592[Title/Abstract])) OR (SCH 56592[Title/Abstract])) OR (Noxafil[Title/Abstract]))	3,138

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#18	Search: (((((((Lympho*[Title/Abstract]) OR (granulocytic[Title/Abstract])) OR (myelo*[Title/Abstract])) OR (monocytic[Title/Abstract]))) AND (leukemia*[Title/Abstract])) OR ("Leukemia, Myeloid"[Mesh]) OR ("Leukemia, Monocytic, Acute"[Mesh]) OR ("Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"[Mesh] OR "Leukemia, Lymphoid"[Mesh])) AND (((((posaconazol*[Title/Abstract]) OR ("posaconazole" [Supplementary Concept])) OR (SCH-56592[Title/Abstract])) OR (SCH 56592[Title/Abstract])) OR (Noxafil[Title/Abstract]))	295
#19	Search: (((((((Lympho*[Title/Abstract]) OR (granulocytic[Title/Abstract])) OR (myelo*[Title/Abstract])) OR (monocytic[Title/Abstract]))) AND (leukemia*[Title/Abstract])) OR ("Leukemia, Myeloid"[Mesh]) OR ("Leukemia, Monocytic, Acute"[Mesh]) OR ("Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"[Mesh] OR "Leukemia, Lymphoid"[Mesh])) AND (((((posaconazol*[Title/Abstract]) OR ("posaconazole" [Supplementary Concept])) OR (SCH-56592[Title/Abstract])) OR (SCH 56592[Title/Abstract])) OR (Noxafil[Title/Abstract])) Filters: from 2019/6/5 - 2022/4/30	60

Tabela 8. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 16.03.2022 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	exp lymphatic leukemia/	129872
#2	Lympho\$.ab,kf,ot.	910155
#3	granulocytic.ab,kf,ot.	10372
#4	myelo\$.ab,kf,ot.	390449
#5	monocytic.ab,kf,ot.	19240
#6	leukemia\$.ab,kf,ot.	283089
#7	2 or 3 or 4 or 5	1236696
#8	6 and 7	209686
#9	exp monocytic leukemia/	12698
#10	exp myeloid leukemia/	118977
#11	1 or 8 or 9 or 10	318392
#12	exp posaconazole/	9850
#13	posaconazole.ab,kf,ot.	4538
#14	noxafil.ab,kf,ot.	40
#15	sch 56592.ab,kf,ot.	57
#16	sch-56592.ab,kf,ot.	57
#17	12 or 13 or 14 or 15 or 16	10122
#18	11 and 17	1301
#19	limit 18 to yr="2019 -Current"	468

Tabela 9. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 16.03.2022 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Leukemia, Myeloid] explode all trees	2424
#2	MeSH descriptor: [Leukemia, Lymphoid] explode all trees	1993
#3	myeloid	7242
#4	Myelogenous	1213
#5	Granulocytic	389
#6	Monocytic	215
#7	Lymphoblastic	3430
#8	Lymphoid	1917
#9	Lymphocytic	2810
#10	Myelocytic	104

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#11	Leukemia	16274
#12	#3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10	14162
#13	#12 and #11	11541
#14	#1 or #2 or #13	11696
#15	noxafil	14
#16	posaconazole	192
#17	#15 or #16	193
#18	#14 and #17	33