



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Pozakonazol**  
**we wskazaniach**  
**innych niż określone w ChPL**

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

Opracowanie nr: OT.4221.23.2022  
(Aneks do opracowania nr: OT.4321.31.2019)

Data ukończenia: 2 czerwca 2022 r.

## Spis treści

<b>1. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>3</b>
<b>2. Rekomendacje kliniczne .....</b>	<b>5</b>
<b>3. Wskazanie dowodów naukowych .....</b>	<b>9</b>
3.1. Ostra białaczka limfoblastyczna u pacjentów do 18 roku życia - pierwotna lub wtórna profilaktyka przeciwgrzybicza .....	9
3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych.....	9
3.1.2. Opis badań włączonych do analizy.....	9
3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu.....	11
3.2. Chłoniaki złośliwe u pacjentów do 18 roku życia - pierwotna lub wtórna profilaktyka przeciwgrzybicza .....	13
3.2.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych.....	13
3.2.2. Opis badań włączonych do analizy.....	14
3.3. Nowotwory lite u pacjentów do 18 roku życia - pierwotna lub wtórna profilaktyka przeciwgrzybicza. ....	14
3.3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych.....	14
3.3.2. Opis badań włączonych do analizy.....	14
3.4. Podsumowanie .....	14
<b>4. Źródła.....</b>	<b>16</b>
<b>5. Załączniki.....</b>	<b>17</b>
5.1. Wykaz leków zawierających ocenianą substancję czynną finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania.....	17
5.2. Strategia wyszukiwania publikacji .....	17

## 1. Przedmiot i historia zlecenia

W związku z art. 40 pkt. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 463) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr OT.4321.31.2019, na podstawie którego została wydana Opinia Rady Przejrzystości nr 211/2019. Rada uznała za zasadne finansowanie ze środków publicznych leków zawierających substancję czynną posaconazolom we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, tj.:

### I. finansowanych w ramach listy aptecznej:

- 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 lite u dzieci do 18 roku życia - wtórna profilaktyka przeciwgrzybicza, ukierunkowana na wcześniej występujące zakażenia grzybicze - do czasu zakończenia chemioterapii.

### II. 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 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;
  - wtórna profilaktyka przeciwgrzybicza, 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 przeciwgrzybicza, ukierunkowana na wcześniej występujące zakażenia grzybicze - do czasu zakończenia chemioterapii.

Obecnie, zgodnie z obwieszczeniem MZ z dnia 20 kwietnia 2022 roku, w ramach refundacji aptecznej oraz w ramach katalogu chemioterapii<sup>1</sup> refundowane są produkty lecznicze zawierające pozakonazol:

- Posaconazole AHCL w postaci zawiesiny doustnej (40 mg/ml, 105 ml),
- Posaconazole Glenmark w postaci zawiesiny doustnej (40 mg/ml, 105 ml),
- Posaconazole Mylan w postaci zawiesiny doustnej (40 mg/ml, 105 ml),
- Posaconazole Sandoz w postaci zawiesiny doustnej (40 mg/ml, 105 ml),
- Posaconazole Stada w postaci zawiesiny doustnej (40 mg/ml, 105 ml),
- Posaconazole Teva w postaci zawiesiny doustnej (40 mg/ml, 105 ml).

Dodatkowo w ramach katalogu chemioterapii finansowany jest lek Noxafil w postaci zawiesiny doustnej (40 mg/ml, 105 ml), który w ramach refundacji aptecznej był finansowany do kwietnia 2021 roku.

<sup>1</sup> W ramach katalogu chemioterapii leki zawierające substancję czynną posaconazolom refundowane są we 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; 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; Ostra białaczka limfoblastyczna standardowego lub pośredniego ryzyka - u dzieci do 18 roku życia; Chłoniaki złośliwe - u dzieci do 18 roku życia; Nowotwory lite - u dzieci do 18 roku życia

Niniejszy raport stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednich opracowaniach w zakresie:

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

## 2. Rekomendacje kliniczne

W dniu 17 maja 2022 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w opracowaniu AOTMiT z 2019 roku.

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- polskie:
  - Polskie Towarzystwo Onkologii i Hematologii Dziecięcej (<https://ptohd.pl>)
  - Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej ([https://ptok.pl/dla\\_lekarzy/aktualne\\_zalecenia\\_i\\_standardy](https://ptok.pl/dla_lekarzy/aktualne_zalecenia_i_standardy))
- ogólnoeuropejskie i/lub międzynarodowe:
  - The Chronic Granulomatous Disorder Society (<http://www.cgdsociety.org>)
  - European Organisation for Research and Treatment of Cancer (<https://www.eortc.org>)
  - European Society for Blood and Marrow Transplantation (<https://www.ebmt.org>)
  - International Immunocompromised Host Society (<http://www.ichs.org>, [https://www.leukemia-net.org/content/home/index\\_eng.html](https://www.leukemia-net.org/content/home/index_eng.html))
  - MDS Europe (<https://mds-europe.eu>)
  - European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (<https://www.escmid.org>)
  - European Conference on Infections in Leukaemia (<http://www.ecil-leukaemia.com/publications.htm>)
  - European Confederation of Medical Mycology (<http://www.ecmm.info/guidelines>)

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych: antifungal prophylaxis in oncology/hematology, solid tumors, lymphomas, acute lymphoblastic leukemia (ALL).

Odnaleziono 1 wytyczne krajowe (PTHiT/PTOHD/PALG 2020), 2 wytyczne ogólnoeuropejskie (ECIL-8 2020, ESCMID/ECMM 2019) i 2 amerykańskie (NCCN 2021 i ASCO 2020) dotyczące stosowania pozakonazolu we wskazaniach ujętych w niniejszym opracowaniu.

Wytyczne polskie, europejskie oraz amerykańskie ASCO 2020 rekomendują stosowanie pozakonazolu w pierwotnej profilaktyce przeciwgrzybiczej u pacjentów pediatrycznych z chorobą nowotworową (wytyczne polskie dotyczą również pacjentów dorosłych). Zalecenia dot. pozakonazolu skierowane są głównie do pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia zakażeń grzybiczych, czyli m.in. w przypadku ostrej białaczki limfoblastycznej lub chłoniaków. Autorzy amerykańskich wytycznych NCCN 2021 wskazują, że pozakonazol można rozważyć u pacjentów z zakażeniami opornymi na leczenie lub z nietolerancją na amfoterycynę B, podkreślając jednocześnie, że pozakonazol należy do grupy leków silniejszych niż flukonazol i może wpływać na klirens skojarzeń innych leków stosowanych w leczeniu nowotworów.

Wtórna profilaktyka przeciwgrzybicza zalecana jest przez wytyczne polskie, europejskie oraz amerykańskie NCCN 2021 i ukierunkowana na wcześniej występujący czynnik etiologiczny. Pozakonazol jako opcja we wtórnej profilaktyce przeciwgrzybiczej wymieniany jest jedynie przez wytyczne polskie.

Odnalezione rekomendacje są zgodne z zawartymi w poprzednich opracowaniach, w których pozakonazol był wskazywany jako lek pierwszego wyboru w ramach pierwotnej profilaktyki inwazyjnej choroby grzybiczej u dzieci z grupy wysokiego ryzyka oraz był wymieniany jako jeden z leków możliwych do zastosowania w ramach profilaktyki wtórnej. W opisanych w niniejszym raporcie wytycznych, podobnie jak i w poprzednich raportach, nie ma oddzielnych zaleceń dotyczących leczenia pediatrycznych pacjentów z nowotworami litymi.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 1. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<b>Rekomendacje polskie</b>	
<b>PTHiT, PTOHD, PALG 2020</b> <i>Polish Society of Hematology and Blood</i>	Rekomendacje dot. stosowania pierwotnej profilaktyki przeciwgrzybiczej u dzieci z grupy wysokiego ryzyka (m.in. ALL (ostra białaczka limfoblastyczna) oraz chłoniaki): <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leczeniem z wyboru w Polsce pozostaje zawiesina doustna <b>pozakonazolu</b> (B-I), która podawana jest dwa razy dziennie w oparciu o masę ciała pacjenta. U dzieci w wieku od 1 miesiąca do 12 lat</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><i>Transfusion, Polish Society of Pediatric Oncology and Hematology, and Polish Adult Leukemia Study Group</i></p>	<p>można zastosować początkową dawkę pozakonazolu 6 mg/kg trzy razy na dobę. W czasie stosowania pozakonazolu nie zaleca się równoległego podawania inhibitorów pompy protonowej oraz alkaloidów Vinca.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Można również rozważyć stosowanie: mykafunginy, flukonazolu (C, I).</li> </ul> <p><u>Rekomendacje dot. wtórnej profilaktyki przeciwgrzybiczej u dzieci:</u>          Profilaktyka wtórna jest rekomendowana i ukierunkowana na wcześniej występujący czynnik etiologiczny. Zalecane jest stosowanie pozakonazolu lub worykonazolu Czas stosowania: do ustąpienia fazy neutropenicznej lub stosowania immunosupresji (zalecenie A, II).</p> <p>Brak rekomendacji dotyczących profilaktyki przeciwgrzybiczej_w przypadku dzieci z guzami litymi.</p> <p><u>Siła zaleceń:</u>          A – dobre dowody podtrzymujące zalecenie za lub przeciw stosowaniu          B – umiarkowane dowody podtrzymujące zalecenie za lub przeciw stosowaniu          C – słabe dowody podtrzymujące zalecenie          D - rekomendacja przeciwko zastosowaniu leku</p> <p><u>Jakość dowodów:</u>          I – dowody naukowe pochodzą z co najmniej 1 odpowiedniego RCT          II – dowody naukowe pochodzą z co najmniej 1 dobrze zaprojektowanego badania klinicznego bez randomizacji, z kohortowych lub klinicznokontrolnych badań analitycznych (raczej z więcej niż 1 ośrodka), badań wielu szeregów czasowych lub spektakularne wyniki z niekontrolowanych eksperymentów)          III – dowody naukowe z opinii szanowanych autorytetów na podstawie klinicznego doświadczenia, badań opisowych lub raportów komitetów ekspertów</p> <p>Konflikt interesów: autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów          Źródła finansowania: brak zewnętrznego źródła</p>
<b>Rekomendacje zagraniczne</b>	
<p><b>NCCN 2021</b>  <i>National Comprehensive Cancer Network USA</i></p>	<p><b>Rekomendacja dotyczy zapobiegania i leczenia infekcji związanych z nowotworami</b>  <u>Rekomendacje nie wskazują odrębnych metod terapii w przypadku populacji pediatrycznej.</u>  <u>Profilaktyka przeciwgrzybicza u pacjentów z ALL ze średnim lub wysokim ryzykiem zakażenia grzybiczego:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>flukonazol lub echinokandyna (kat. 1). Itrakonazol, worykonazol i <b>pozakonazol</b> są silniejszymi inhibitorami niż flukonazol i mogą znacząco zmniejszać klirens kilku leków stosowanych w leczeniu raka (np. winkrystyny).</li> <li>amfoterycyna B (kat. 2B). <b>Pozakonazol</b> można rozważyć u pacjentów z opornymi na leczenie zakażeniami lub z nietolerancją preparatów amfoterycyny B. Pozakonazol nie jest zatwierdzony przez FDA jako terapia pierwotna lub wtórna w przypadku opornych na leczenie inwazyjnych zakażeń grzybiczych.</li> </ul> <p>Wtórna profilaktyka przeciwgrzybicza zalecana jest u pacjentów z wcześniejszą przewlekłą rozsianą kandydozą lub z inwazyjnym zakażeniem grzybicą nitkowatą podczas kolejnych cykli chemioterapii lub HCT. Profilaktyka wtórna zalecana jest przez cały okres leczenia immunosupresyjnego.</p> <p>Pozakonazol nie jest wymieniany przez wytyczne jako opcja terapeutyczna w przypadku wtórnej profilaktyki przeciwgrzybiczej.</p> <p><u>Siła zaleceń:</u>          Kategoria 1: na podstawie wysokiej jakości dowodów, z jednolitym konsensusem NCCN, że interwencja jest właściwa.          Kategoria 2A: na podstawie niskiej jakości dowodów, z jednolitym konsensusem NCCN, że interwencja jest właściwa.          Kategoria 2B: na podstawie niskiej jakości dowodów, z konsensusem NCCN, że interwencja jest właściwa.          Kategoria 3: na podstawie dowodu z jakiegokolwiek poziomu wiarygodności, większa niezgodność NCCN, że interwencja jest właściwa.</p> <p>Konflikt interesów: brak informacji          Źródło finansowania: nie podano</p>
<p><b>ECIL-8 2020</b>  <i>European Conference on Infections in Leukaemia</i></p>	<p><u>Rekomendacje dotyczące pierwotnej chemoprofilaktyki inwazyjnych chorób grzybiczych u dzieci z chorobą nowotworową lub po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>pierwotna przeciwgrzybicza profilaktyka jest mocno rekomendowana u pacjentów pediatrycznych z wysokim ryzykiem inwazyjnej choroby grzybiczej (<math>\geq 10\%</math> szacowanej naturalnej częstości występowania) (stopień i poziom rekomendacji A-II)</li> <li>flukonazol dla pacjentów z białaczką i allogenicznym HSCT przed przyjęciem się przeszczepu (faza pre-engraftment) (stopień i poziom rekomendacji A-II)</li> <li>flukonazol dla pacjentów z allogenicznym HSCT po okresie przeszczepienia (post-engraftment phase) (stopień i poziom rekomendacji D-II)</li> <li><b>pozakonazol</b> (stopień i poziom rekomendacji A-II)</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• itrakonazol (stopień i poziom rekomendacji B-III)</li> <li>• liposomalna amfoterycyna B (stopień i poziom rekomendacji B-III/-BII)</li> <li>• worykonazol (stopień i poziom rekomendacji B-III)</li> <li>• mykafungina (stopień i poziom rekomendacji C-I/C-II)</li> <li>• liposomalna amfoterycyna B w aerozolu (stopień i poziom rekomendacji brak)</li> <li>• kaspofungina (stopień i poziom rekomendacji brak)</li> <li>• izawukonazol (stopień i poziom rekomendacji brak)</li> </ul> <p><u>Jakość dowodów:</u></p> <p><i>I – dowody naukowe pochodzą z co najmniej 1 właściwego RCT</i></p> <p><i>II – dowody naukowe pochodzą z co najmniej 1 dobrze zaprojektowanego badania klinicznego bez randomizacji, z kohortowych lub kliniczno-kontrolnych badań analitycznych (raczej z więcej niż 1 ośrodka), badań wielu szeregów czasowych lub spektakularne wyniki z niekontrolowanych eksperymentów</i></p> <p><i>III – dowody naukowe z co najmniej 1 dobrze zaprojektowanego badania klinicznego (włączając drugorzędowe punkty końcowe), bez randomizacji, kohortowe lub kontrolowane badania kliniczne (najlepiej prowadzone w więcej niż 1 ośrodku)</i></p> <p><i>t – wyniki z różnych kohort pacjentów lub o podobnej sytuacji dotyczącej statusu immunologicznego</i></p> <p><i>III – dowody naukowe z opinii szanowanych autorytetów na podstawie klinicznego doświadczenia, badań opisowych lub raportów komitetów ekspertów.</i></p> <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p><i>A – dobre dowody podtrzymujące zalecenie za lub przeciw stosowaniu</i></p> <p><i>B – umiarkowane dowody podtrzymujące zalecenie za lub przeciw stosowaniu</i></p> <p><i>C – słabe dowody podtrzymujące zalecenie</i></p> <p><i>D – rekomendacja przeciwko zastosowaniu.</i></p> <p><i>Konflikt interesów: autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów</i></p> <p><i>Źródła finansowania: Astellas Pharma, Gilead Sciences, Merck, Pfizer</i></p>
<p><b>ASCO 2020</b> American Society of Clinical Oncology</p>	<p><u>Rekomendacje grupy ekspertów dotyczące profilaktyki przeciwgrzybiczej u dzieci z chorobą nowotworową lub po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• rekomenduje się stosowanie leków z grupy echinokandyn lub przeciwgrzybiczych azoli. U dzieci poniżej 13. roku życia zaleca się stosowanie leków z grupy echinokandyn, worykonazol, itrakonazol. Natomiast u dzieci starszych można zastosować także <b>pozakonazol</b> (silna rekomendacja, umiarkowana jakość dowodów).</li> <li>• nie należy rutynowo podawać ogólnoustrojowej profilaktyki przeciwgrzybiczej dzieciom i młodzieży z nowotworami o niskim ryzyku IFD (inwazyjnych chorób grzybiczych), takim jak większość pacjentów pediatrycznych z chłoniakami i guzami łętymi (silna rekomendacja, umiarkowana jakość dowodów). Należy podkreślić, że niektórzy pacjenci z chłoniakami i guzami łętymi są narażeni na wysokie ryzyko IFD, np. pacjenci z zaawansowanym chłoniakiem Burkitta i niektóre niemowlęta z guzami mózgu. Dlatego wdrożenie musi uwzględniać czynniki ryzyka specyficzne dla pacjenta i leczenia.</li> </ul> <p><i>Konflikt interesów: autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów</i></p> <p><i>Źródła finansowania: Pediatric Oncology Group of Ontario oraz granty The Wellcome Trust Strategic Award, The Medical Research Council Center for Medical Mycology, a Canada Research Chair in Pediatric Oncology Supportive Care</i></p>
<p><b>ESCMID/ECMM 2019</b> The European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases, the European Confederation of Medical Mycology</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące m.in. zasad postępowania w przypadku infekcji inwazyjnym Aspergillus u noworodków i dzieci</u></p> <p>Profilaktyka przeciwgrzybicza jest zalecana u pacjentów z ALL. W ramach profilaktyki u dzieci z wysokim ryzykiem zakażenia zalecane są:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• itrakonazol (A/B-III),</li> <li>• <b>pozakonazol</b> (A-III) (zalecany do stosowania przy jednoczesnym monitorowaniu stężenia leku w osoczu, brak dowodów na skuteczność i bezpieczeństwo u pacjentów &lt;13 r.ż.)</li> <li>• worykonazol (A-III),</li> <li>• liposomalna amfoterycyna B (B-III/III)</li> <li>• mykafungina (B-III/III),</li> <li>• liposomalna amfoterycyna B w aerozolu (C-III/III),</li> <li>• kaspofungina (C-III/III).</li> </ul> <p>Wtórna profilaktyka przeciwgrzybicza zalecana jest u pacjentów z granulocytopenią lub z obniżoną odpornością, pod warunkiem, że utrzymują się czynniki ryzyka (A, II). Profilaktykę należy wdrożyć środkiem przeciwgrzybiczym, który jest ukierunkowany na gatunki Aspergillus, które spowodowały pierwszy epizod infekcji.</p> <p><u>Siła zaleceń:</u></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><i>A – stowarzyszenia silnie zalecają postępowanie;</i></p> <p><i>B – stowarzyszenia umiarkowanie zalecają postępowanie;</i></p> <p><i>C – stowarzyszenia marginalnie zalecają postępowanie;</i></p> <p><i>D – rekomendacja przeciwko zastosowaniu leku</i></p> <p><u>Poziom dowodów:</u></p> <p><i>I – dowody z <math>\geq 1</math> prawidłowo zaprojektowanego badania RCT;</i></p> <p><i>II – dowody z <math>\geq 1</math> prawidłowo zaprojektowanego badania klinicznego bez randomizacji, kohortowego, kliniczno-kontrolnego (najlepiej &gt; 1 ośrodek), serii przypadków lub dramatycznych wyników doświadczeń niekontrolowanych;</i></p> <p><i>III – dowody z opinii uznanych autorytetów na podstawie doświadczenia klinicznego, opisowych badań albo raportów towarzystw eksperckich.</i></p> <p><i>Dodane indeksy: r - metaanalizy lub przeglądy systematyczne badań RCT; t - wyniki z różnych kohort pacjentów lub o podobnej sytuacji dotyczącej statusu immunologicznego.</i></p> <p><i>Konflikt interesów: autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów</i></p> <p><i>Źródło finansowania: ESCMID, ECMM</i></p>

Skróty: ALL – ostra białaczka limfoblastyczna, AML – ostra białaczka szpikowa, CGD – przewlekła choroba ziarniniakowa, GVHD – choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi, HSCT – przeszczep komórek macierzystych szpiku, MDS – zespół mielodysplastyczny, SAA – ciężka niedokrwistość aplastyczna, RCT – randomizowane badanie kontrolowane, SCID – ciężki złożony niedobór odporności, IA – Aspergillus, TDM – monitorowanie leków terapeutycznych (ang. therapeutic drug monitoring)



### 3. Wskazanie dowodów naukowych

#### 3.1. Ostra białaczka limfoblastyczna u pacjentów do 18 roku życia - pierwotna lub wtórna profilaktyka przeciwgrzybicza

##### 3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Agencja przeprowadziła aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2019 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania preparatów zawierających pozakonazol w profilaktyce pierwotnej oraz wtórnej zakażeń grzybiczych w przebiegu ostrej białaczki limfoblastycznej w populacji pediatrycznej. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 6.04.2022 r. w bazach medycznych Medline (via PubMed), Embase (via Ovid) oraz Cochrane. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 24.06.2019 r., tj. wyszukiwano badań opublikowanych po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w raporcie OT.4321.31.2019.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

**Populacja:** pacjenci w wieku <18 r.ż. z ostrą białaczką limfoblastyczną; minimum 5 pacjentów.

**Interwencja:** pozakonazol (zawiesina doustna) w ramach profilaktyki pierwotnej lub wtórnej zakażeń grzybiczych

**Komparator:** bez ograniczeń.

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

**Typ badań:** dowody naukowe z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności wg. Wytycznych HTA, jednak nie niższej jakości niż były uwzględniane w opracowaniu, na podstawie którego została wydana opinia Rady Przejrzystości w 2019 roku, tj. jednoośrodkowe badania retrospektywne.

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

##### 3.1.2. Opis badań włączonych do analizy

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono 2 badania retrospektywne (Zhang 2020 i Maquera-Afaray 2022) oceniające skuteczność i/lub bezpieczeństwo pozakonazolu w profilaktyce pierwotnej oraz 2 badania retrospektywne (Muggeo 2018 oraz Madney 2019) oceniające stosowanie produktu w profilaktyce wtórnej, u pacjentów <18 r.ż. z ostrą białaczką limfoblastyczną.

Ograniczeniem włączonych badań jest fakt, że jedynie w badaniu Zhang 2020 przedstawiono wyniki skuteczności i bezpieczeństwa pozakonazolu stosowanego w ramach profilaktyki przeciwgrzybiczej u pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną, w pozostałych włączonych badaniach wyniki zostały przedstawione dla populacji szerszej, ponieważ byli to pacjenci z różnymi nowotworami po chemioterapii lub HSCT.

Tabela 2. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>Zhang 2020</b>  <b>Źródło finansowania:</b>  <i>m.in. Fundamental Research Funds for the Xi'an Children's Hospital; National Natural Science Foundation of Shaanxi Province; Shaanxi Science Research and Development Program Project</i>  <b>Konflikt interesów:</b>  <i>Brak konfliktu</i></p>	<p><b>Typ badania:</b> retrospektywne, obserwacyjne, jednoośrodkowe (Xi'an Children's Hospita, Chiny).  <b>Interwencja:</b>            Profilaktyka pierwotna zakażeń grzybiczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pozakonazol (POZ) w postaci zawiesiny doustnej, 4 mg/kg/3x dz.</li> <li>Flukonazol w postaci zawiesiny doustnej, 1-3 mg/kg/dz.</li> </ul> <p>Pacjenci z obu grup mogli otrzymywać amfoterycynę B lub inne leki ogólnoustrojowe jako</p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci pediatryczni z potwierdzoną ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL), którzy otrzymywali chemioterapię indukcyjną* w okresie od 1.2017 do 12.2018 r.</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci z ALL po HSCT;</li> <li>prawdopodobna lub potwierdzona infekcja grzybicza przed chemioterapią indukcyjną;</li> <li>leczenie podwójną lub inną terapią przeciwgrzybiczą.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>zdiagnozowana IFD (ang. invasive fungal disease – inwazyjna choroba grzybicza);</li> <li>bezpieczeństwo: hepatotoksyczność wg The Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) wersja 4.0.</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>empiryczną terapię przeciwgrzybiczą w przypadku podejrzenia inwazyjnego zakażenia grzybiczego.</p> <p>W czasie pierwszych 15 dni terapii indukcyjnej profilaktyka pozakonazolem lub flukonazolem była podawana pacjentom z neutropenią (całkowita liczba neutrofilii (ANC) <math>\leq 500 \mu\text{L}</math>).</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>Definicja profilaktyki pierwotnej: podawanie leków przeciwgrzybiczych podczas terapii indukcyjnej przed wystąpieniem podejrzanego lub potwierdzonej infekcji grzybiczej.</p> <p><u>Komparator:</u> brak profilaktyki zakażeń grzybiczych.</p> <p><u>Okres badania:</u> od 1.2017 do 12.2018 r.</p>	<p><u>Liczba pacjentów:</u> N=155</p> <p>Pozakonazol n=70</p> <p>Flukonazol n=25</p> <p>Brak leczenia profilaktycznego n=60.</p> <p><u>Mediana wieku:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 3,9 (IQR: 2,58; 6) w grupie pozakonazolu,</li> <li>• 5,5 (IQR: 3,3; 6,8) w grupie flukonazolu;</li> <li>• 4 (IQR: 3,2; 6,3) w grupie kontrolnej.</li> </ul>	
<p><b>Maquera-Afaray 2022</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Brak konfliktu</p>	<p><u>Typ badania:</u> retrospektywne, prowadzone w ośrodku w Limie (Peru) Instituto Nacional de Salud del Niño San Borja</p> <p><u>Interwencja:</u> Profilaktyka pierwotna zakażeń grzybiczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pozakonazol (mediana dawki: 13,6 mg/kg/dobę (IQR: 16-82)).</li> </ul> <p>33,9% pacjentów stosowało jednocześnie PPI (inhibitory pompy protonowej, ang. <i>proton pump inhibitors</i>)</p> <p><u>Okres badania:</u> od 01.2014 do 12.2018 r.</p> <p><u>Mediana czasu leczenia:</u> 24 dni (IQR: 16; 82)</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjenci &lt;13 r.ż. z nowotworami hematologicznymi, którzy otrzymali chemioterapię lub po HSCT stosujący pozakonazol w ramach prewencji IFD.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjenci z niepełnymi danymi w dokumentacji medycznej.</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów:</u> N=47, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• n=18 (32%) z ostrą białaczką limfoblastyczną.</li> <li>• n=19 (34%) z anemią aplastyczną;</li> <li>• n=14 (25%) z ostrą białaczką szpikową;</li> <li>• n=2 (4%) z niedokrwistością Fanconiego;</li> <li>• oraz po jedynym pacjencie z talasemią, pierwotnym niedoborem odporności; zespołem mielodysplastycznym.</li> </ul> <p><u>Mediana wieku:</u> 7,5 lat (IQR: 4; 10).</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• wystąpienie potwierdzonej, prawdopodobnej lub możliwej IFD podczas leczenia (zgodnie z European Organization for the Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study group)</li> <li>• bezpieczeństwo: wartość prób wątrobowych: ALT, AST (oceniona w 3 punktach czasowych: przed zastosowaniem profilaktyki, w trakcie profilaktyki i po jej zakończeniu), AEs</li> </ul>
<p><b>Muggeo 2018</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Brak konfliktu</p>	<p><u>Typ badania:</u> retrospektywne, wieloośrodkowa (dane zbierane z 11 pediatrycznych szpitali onkologicznych i hematologicznych we Włoszech)</p> <p><u>Interwencja:</u> Leczenie pierwszego rzutu zakażeń grzybiczych (mukormykoza):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• liposomalna amfoterycyna B (L-AmB) (3-10 mg/kg);</li> </ul> <p>Profilaktyczne leczenie podtrzymujące (profilaktyka wrotna):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pozakonazol doustnie (dawka 12 mg/kg/dobę);</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjenci w wieku 0-18 lat z potwierdzonym zakażeniem grzybiczym (mukormykoza) po chemioterapii lub HSCT, zdiagnozowani w latach 01.01.2009 - 31.12.2016 r.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> nie określono.</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> N=15, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• n=9 (60%) z ostrą białaczką limfoblastyczną;</li> <li>• n=2 (13%) z ostrą białaczką szpikową;</li> <li>• oraz po jednym pacjencie z chłoniakiem niezłazniczym, zespołem hemofagocytowym,</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bezpieczeństwo: AEs, śmiertelność, konieczności zmniejszenia dawek leków lub przerwania ich stosowania w ramach profilaktyki.</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<ul style="list-style-type: none"> <li>flukonazol (dawka 5 mg/kg/dobę);</li> <li>worykonazol (dawka 16 mg/kg/dobę);</li> <li>ittrakonazol (dawka 5 mg/kg/dobę);</li> <li>mykafungina (dawka 3 mg/kg co drugi dzień).</li> </ul> <p>Okres obserwacji: mediana 60,5 miesięcy (zakres: 0,2; 110,8).</p> <p>Okres leczenia: mediana 52 dni (zakres: 10; 120 dni) przed wystąpieniem infekcji.</p>	<p>anemią sierpowatą (<i>ang. thalassodrepanocytosis</i>), glejakiem.</p> <p>Mediana wieku: 14,96 lat (zakres: 7,8; 18,6).</p>	
<p><b>Madney 2019</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Brak konfliktu</p>	<p><u>Typ badania:</u> retrospektywne, jednoośrodkowe (dane zbierane w szpitalu Children Cancer Hospital Egypt)</p> <p><u>Interwencja:</u></p> <p>Profilaktyka pierwotna:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>mykafungina</li> <li>worykonazol.</li> </ul> <p>Leczenie pierwszego rzutu zakażeń grzybiczych (mukormykoza):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>liposomalna amfoterycyna B lub <u>pozakonazol</u>, lub terapia skojarzona + echinokandyna.</li> </ul> <p>Profilaktyczne leczenie podtrzymujące (profilaktyka wtórna):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>pozakonazol</li> <li>liposomalna amfoterycyna B + kaspofungina.</li> </ul> <p>Okres obserwacji: 2007-2017</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci pediatryczni z potwierdzonym zakażeniem grzybiczym (mukormykozą, zgodnie z kryteriami EORTC/MSG Consensus Group) leczeni w szpitalu Children Cancer Hospital Egypt w latach 2007-2017.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> nie określono.</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> N=45, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>n=22 (49%) z ostrą białaczką szpikową;</li> <li>n=17 (38%) z ostrą białaczką limfoblastyczną;</li> <li>n=5 (11%) z guzami litymi;</li> <li>n=1 (2%) po allogenicnej transplantacji szpiku kostnego.</li> </ul> <p>Mediana wieku: 8 lat (zakres: 2; 17).</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Niepowodzenie terapii zdefiniowane jako zgon związany z zakażeniem grzybiczym w ciągu terapii lub miesiąc po jej zakończeniu;</li> <li>Powodzenie terapii zdefiniowane jako brak jakichkolwiek objawów zakażenia grzybiczego lub stwierdzona poprawa kliniczna.</li> </ul>

\*Chemioterapia indukcyjna była podawana przez 38 dni i składała się z prednizonu (7 dni), deksametazonu (31 dni), winkrystyny (4 tygodni) i daunorubicyny (1 lub 2 tygodni), a następnie 8 podań asparaginazy (co trzy dni) i 2 podania pegaspargazy we wstrzyknięciu (co dwa tygodnie). Biorąc pod uwagę, że winkrystyna może nasilać neurotoksyczność azoli przeciwgrzybiczych odstawiono posakonazol lub flukonazol dwa dni przed i w dniu stosowania winkrystyny.

Skróty: IFD – inwazyjna choroba grzybicza (*ang. invasive fungal disease*); ALT – aminotransferaza alaninowa; AST – aminotransferaza asparaginianowa; HCT – *ang.* hematopoietic cell transplantation

### 3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

#### Wyniki badania Zhang 2020

##### Skuteczność

Zdiagnozowana i podejrzewana IFD (inwazyjna choroba grzybicza) wystąpiła podczas chemioterapii indukcyjnej u 27/60 (45%) pacjentów nieprzyjmujących żadnej profilaktyki, natomiast u pacjentów stosujących profilaktycznie pozakonazol u 18/70 (18%) oraz w grupie stosującej profilaktycznie flukonazol u 18/25 (72%).

Wykazano IS niższą szansę wystąpienia potwierdzonej i podejrzewanej IFD w grupie pacjentów stosujących profilaktycznie pozakonazol w porównaniu do pacjentów niestosujących terapii profilaktycznej OR=0,423 (95% CI: 0,202; 0,886), p=0,023 oraz w porównaniu do pacjentów do stosujących flukonazol OR=0,135 (95% CI: 0,048; 0,357), p<0,001. Profilaktyczne stosowanie pozakonazolu w porównaniu do flukonazolu oraz braku terapii profilaktycznej wiązało się z IS opóźnieniem czasu do wystąpienia IFD (odpowiednio p=0,00 i p=0,011).

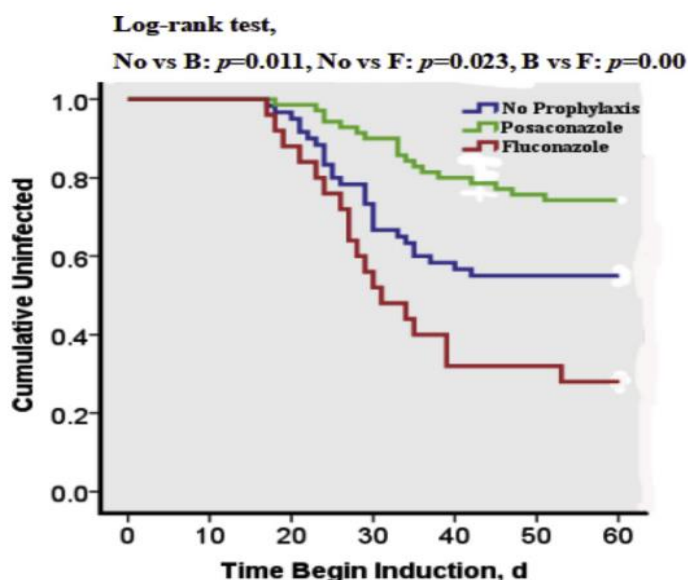
Należy wskazać na dysproporcję liczby pacjentów pomiędzy grupami: grupa nieotrzymująca leczenia (N=60), pozakonazol (N=70), flukonazol (N=25).

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli oraz rycinie.

**Tabela 3. Skuteczności na podstawie badania Zhang 2020**

Punkt końcowy	POS n/N (%)	FLC n/N (%)	BP n/N (%)	POS vs FLC		POS vs BP	
				OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p
Zdiagnozowany i podejrzewany IFD	18/70 (18)	18/25 (72)	27/60 (45)	0,135 (0,048; 0,357)	<0,001	0,423 (0,202; 0,886)	0,023

Skróty: BP – brak profilaktyki, POS – pozakonazol, FLC – flukonazol



Ryc 1. Wykres Kaplana-Meiera – czas do wystąpienia infekcji grzybiczej podczas chemioterapii indukcyjnej – badanie Zhang 2020

#### Bezpieczeństwo

Wykazano, że profilaktyczne stosowanie pozakonazolu, u pacjentów podczas chemioterapii indukcyjnej nie wiązało się z IS większym ryzykiem toksycznego uszkodzenia wątroby w porównaniu do pacjentów go niestosujących ( $p=0,583$  dot. uszkodzenia wątroby  $\geq 1$  stopnia,  $p=0,163$  dot. uszkodzenia wątroby  $\geq 2$  stopnia,  $p>0,99$  dot. uszkodzenia wątroby  $\geq 3$  stopnia).

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 4. Toksyczne uszkodzenie wątroby podczas chemioterapii indukcyjnej na podstawie badania Zhang 2020**

Punkt końcowy	POS n/N (%)	BP n/N (%)	POS vs BP	
			p	
Toksyczne uszkodzenia wątroby	$\geq 1$ stopnia	31/65 (48)	23/55 (42)	0,583
	$\geq 2$ stopnia	15/65 (23)	4/55 (13)	0,163
	$\geq 3$ stopnia	8/65 (12)	7/55 (13)	>0,99

Skróty: BP – brak profilaktyki, POS – pozakonazol

#### Wyniki badania Maquera-Afaray 2022

##### Skuteczność

Wśród 47 pacjentów podczas profilaktycznego stosowania pozakonazolu u 5/47 (11%, w tym u 2/18 (11%) pacjentów z ALL) stwierdzono IFD, zakażenia dotyczyły aspergilozy u 4 pacjentów oraz kandydozy u jednego. Spośród wszystkich pacjentów 15 (31,91%) osób miało również wcześniej stwierdzoną IFD ( $n=11$  aspergilozę i  $n=4$  kandydozę).

##### Bezpieczeństwo

IS wzrost średnich wartości prób wątrobowych podczas profilaktycznego stosowania pozakonazolu w porównaniu do wartości przed rozpoczęciem profilaktyki odnotowano zarówno dla ALT (70 vs 33,5 U/l,  $p < 0,001$ ), jak i AST (59 vs 30 U/l,  $p < 0,001$ ). Po zakończeniu profilaktyki przeciwgrzybiczej stwierdzono spadek wartości prób wątroby do mieszczących się w granicach normy, zarówno dla ALT (70 vs 39 U/l,  $p < 0,001$ ), jak i AST (59 vs 31,5 U/l,  $p < 0,001$ ).

Stwierdzono wystąpienie AEs związanych z układem pokarmowym takich jak: u 10/47 (18%) pacjentów ból brzucha, u 16% mdłości, 7% biegunka, natomiast u 4% wymioty.

### **Wyniki badania Muggeo 2018**

#### **Skuteczność**

U 9/15 pacjentów profilaktyka przeciwgrzybicza (w tym u 2 pacjentów pozakonazol) stosowana była przez medianę czasu wynoszącą 52 dni (zakres 10-120 dni) przed stwierdzeniem zakażenia grzybiczego (mukormykoza). Po potwierdzeniu mukormykozy wszyscy pacjenci (n=15) otrzymali leczenie pierwszego rzutu, oparte na liposomalnej amfoterycynie B, w tym u 2 pacjentów zastosowano również pozakonazol. Leczenie przeciwgrzybicze stosowano przez medianę czasu wynoszącą 92 dni (zakres 45-180 dni).

Następnie u 9 pacjentów wprowadzono profilaktykę wtórną pozakonazolem (dawka 10-16 mg/kg/dobę), która była kontynuowaną z sukcesem u 6/9 (67%) pacjentów przez 12-36 miesięcy.

#### **Bezpieczeństwo**

Śmiertelność pacjentów wyniosła 53% (8/15 pacjentów zmarło). Nie odnotowano poważnych zdarzeń niepożądanych ani konieczności zmniejszenia dawki pozakonazolu lub przerwania jego stosowania w ramach profilaktyki.

### **Wyniki badania Madney 2019**

#### **Skuteczność i bezpieczeństwo**

Profilaktykę przeciwgrzybiczą w momencie diagnozy mukormykozy stosowało 15/45 (34%) pacjentów (worykonazol (n=13) lub mykafungina (n=2)). Natomiast podstawą leczenia zakażenia była liposomalna amfoterycyna B w dawce 5 mg/kg/dzień.

Pozakonazol zastosowano w ramach profilaktyki wtórnej u 35% (16/45) pacjentów podczas kolejnych cykli chemioterapii. Nie odnotowano wystąpienia poważnych AEs. Natomiast terapię skojarzoną liposomalną amfoterycyną B z kaspofunginą zastosowano u 7% (3/45) pacjentów – wszyscy pacjenci zmarli głównie z powodu postępującej choroby. Interwencję chirurgiczną zastosowano u 50% (23/45) pacjentów. Powodzenie terapii osiągnięto u 66% (30/45) pacjentów. Zakażenie grzybicze (mukormykoza) była główną przyczyną zgonu 15 pacjentów. Wskaźnik 12-tygodniowego przeżycia wyniósł 77%.

## **3.2. Chłoniaki złośliwe u pacjentów do 18 roku życia - pierwotna lub wtórna profilaktyka przeciwgrzybicza**

### **3.2.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych**

Agencja przeprowadziła aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2019 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania preparatów zawierających pozakonazol w profilaktyce pierwotnej oraz wtórnej zakażeń grzybiczych w przebiegu chłoniaków złośliwych w populacji pediatrycznej. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 6.04.2022 r. w bazach medycznych Medline (via PubMed), Embase (via Ovid) oraz Cochrane. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 24.06.2019 r., tj. wyszukiwano badań opublikowanych po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w raporcie OT.4321.31.2019.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

**Populacja:** pacjenci pediatryczni w wieku <18 r.ż. z chłoniakami złośliwymi; minimum 5 pacjentów.

**Interwencja:** pozakonazol (zawiesina doustna) w ramach profilaktyki pierwotnej lub wtórnej zakażeń grzybiczych

**Komparator:** bez ograniczeń.

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

**Typ badań:** dowody naukowe z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności wg. Wytycznych HTA, jednak nie niższej jakości niż były uwzględniane w opracowaniu, na podstawie którego została wydana opinia Rady Przejrzystości w 2019 roku, tj. jednoośrodkowe badania retrospektywne.

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



### 3.2.2. Opis badań włączonych do analizy

W ramach przeprowadzonego przeglądu publikacji nie odnaleziono badań dotyczących zastosowania pozakonazolu w ramach pierwotnej lub wtórej profilaktyki przeciwgrzybiczej w chłoniakach złośliwych w populacji pediatrycznej, które spełniałyby kryteria włączenia do niniejszego przeglądu.

## 3.3. Nowotwory lite u pacjentów do 18 roku życia - pierwotna lub wtórna profilaktyka przeciwgrzybicza

### 3.3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Agencja przeprowadziła aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2019 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania preparatów zawierających pozakonazol w profilaktyce pierwotnej oraz wtórej zakażeń grzybiczych w przebiegu nowotworów litych w populacji pediatrycznej. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 6.04.2022 r. w bazach medycznych Medline (via PubMed), Embase (via Ovid) oraz Cochrane. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 24.06.2019 r., tj. wyszukiwano badań opublikowanych po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w raporcie OT.4321.31.2019.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

**Populacja:** pacjenci pediatryczni w wieku <18 r.ż. z nowotworami litymi; minimum 5 pacjentów.

**Interwencja:** pozakonazol (zawiesina doustna) w ramach profilaktyki pierwotnej lub wtórej zakażeń grzybiczych.

**Komparator:** bez ograniczeń.

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

**Typ badań:** dowody naukowe z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności wg. Wytycznych HTA, jednak nie niższej jakości niż były uwzględniane w opracowaniu, na podstawie którego została wydana opinia Rady Przejrzystości w 2019 roku, tj. jednoośrodkowe badania retrospektywne.

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

### 3.3.2. Opis badań włączonych do analizy

W ramach przeprowadzonego przeglądu odnaleziono jedynie retrospektywne badanie Madney 2019, do którego włączono m.in. 5 pacjentów z guzami litymi. Wyniki badania Madney 2019 przedstawiono w rozdz. 9 ze względu na fakt, iż u większość pacjentów do niego włączonych występowała ostra białaczka limfoblastyczna lub szpikowa. Należy podkreślić, że w badaniu nie przedstawiono oddzielnych wyników dla pacjentów z guzami litymi, wyniki przedstawione są łącznie dla wszystkich pacjentów. Ponadto tylko u 35% (16/45) włączonych do badania pacjentów zastosowano pozakonazol w ramach profilaktyki wtórej podczas kolejnych cykli chemioterapii, nie podano natomiast informacji czy wśród nich byli pacjenci z guzami litymi.

## 3.4. Podsumowanie

W ramach aktualizacji przeglądu systematycznego w kontekście wskazań, których dotyczy niniejsza analiza, odnaleziono 2 badania retrospektywne (Zhang 2020 i Maquera-Afaray 2022) oceniające skuteczność i/lub bezpieczeństwo pozakonazolu w profilaktyce pierwotnej oraz 2 badania retrospektywne (Muggeo 2018 oraz Madney 2019) oceniające skuteczność i/lub bezpieczeństwo pozakonazolu w profilaktyce wtórej.

Jedynie w badaniu Zhang 2020 przedstawiono wyniki skuteczności i bezpieczeństwa pozakonazolu, u pacjentów pediatrycznych z ostrą białaczką limfoblastyczną. W pozostałych włączonych badaniach wyniki zostały przedstawione łącznie dla populacji szerszej. Byli to pacjenci pediatryczni z innymi chorobami nowotworowymi, po chemioterapii lub HSCT, w tym m.in. w badaniu Madney 2019 pacjenci z guzami litymi. Ponadto należy podkreślić, że w badaniu Madney 2019 tylko u 35% włączonych do badania pacjentów zastosowano pozakonazol w ramach profilaktyki wtórej, nie podano natomiast informacji czy wśród osób, go stosujących byli pacjenci z guzami litymi.

Nie odnaleziono natomiast badań, które spełniałyby kryteria włączenia do niniejszego przeglądu w zakresie zastosowania pozakonazolu w ramach pierwotnej lub wtórej profilaktyki przeciwgrzybiczej w chłoniakach złośliwych u pacjentów <18. r.ż.

W badaniu Zhang 2020 u pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną, podczas chemioterapii indukcyjnej wykazano IS niższą szansę wystąpienia potwierdzonej i podejrzewanej inwazyjnej choroby grzybiczej (IFD) w grupie stosujących profilaktycznie pozakonazol w porównaniu do pacjentów niestosujących terapii profilaktycznej oraz do tych stosujących flukonazol. Wykazano również, że profilaktyczne stosowanie pozakonazolu w porównaniu do flukonazolu oraz braku terapii profilaktycznej wiązało się z IS opóźnieniem czasu do wystąpienia IFD.

W badaniu Maquera-Afaray 2022 spośród 47 włączonych pacjentów (w tym 18 z ALL) podczas profilaktycznego stosowania pozakonazolu u 5 (11%) (w tym 2 pacjentów z ALL) stwierdzono IFD. W badaniu Muggeo 2018 u 9/15 pacjentów wprowadzono profilaktykę wtórną pozakonazolem, która była kontynuowaną z sukcesem u 67% (6/9) pacjentów przez 12-36 miesięcy. Natomiast w badaniu Madney 2019 pozakonazol zastosowano w ramach profilaktyki wtórej u 35% (16/45) pacjentów podczas kolejnych cykli chemioterapii. Dodatkowo u 50% (23/45) pacjentów zastosowano interwencję chirurgiczną. Powodzenie terapii zdefiniowane jako brak jakichkolwiek objawów zakażenia grzybiczego lub stwierdzona poprawa kliniczna osiągnięto u 66% (30/45) pacjentów.

Analiza bezpieczeństwa w badaniu Zhang 2020 wykazała brak wpływu terapii profilaktycznej pozakonazolem na pogorszenie czynności wątroby w porównaniu do braku stosowania profilaktyki. W badaniu Maquera-Afaray 2022 odnotowano natomiast IS wzrost średnich wartości prób wątrobowych podczas profilaktycznego stosowania pozakonazolu w porównaniu do wartości przed rozpoczęciem profilaktyki zarówno dla ALT, jak i AST. Po zakończeniu stosowania pozakonazolu wyniki prób wątroby mieściły się w granicach normy. W badaniu Muggeo 2018 oraz Madney 2019 nie odnotowano poważnych zdarzeń niepożądanych. Dodatkowo w badaniu Muggeo 2018 nie stwierdzono również konieczności zmniejszenia dawki pozakonazolu lub przerwania jego stosowania w ramach profilaktyki.

W poprzednim raporcie z 2019 roku (OT.4321.31.2019) nie odnaleziono żadnych dowodów naukowych dotyczących stosowania wnioskowanej technologii w leczeniu pacjentów pediatrycznych z ostrą białaczką limfocytową, chłoniakami złośliwymi i nowotworami litymi. Odnaleziono natomiast dwa badania retrospektywne Xu 2017 i Tang 2017, do których włączono pacjentów dorosłych i u mniej niż połowy z nich występowała ostra białaczka limfoblastyczna. W badaniu Xu 2017 wykazano IS niższe ryzyko podejrzewanych zakażeń grzybiczych w grupie pozakonazolu w porównaniu do osób nieprzyjmujących terapii profilaktycznej oraz osób stosujących flukonazol. Natomiast w badaniu Tang 2017 nie odnotowano potwierdzonych zakażeń grzybiczych w grupach pozakonazolu oraz worykonazolu. W każdej z grup wystąpił jednak przypadek infekcji płuc prowadzącej do zgonu o prawdopodobnym grzybiczym podłożu oraz objawy inwazyjnej choroby grzybiczej wymagające rozpoczęcia leczenia (pozakonazol 15/81 osób i worykonazol 14/83 osób).

Ponadto w poprzednim raporcie odnaleziono 2 opisy przypadków dot. wtórej profilaktyki przeciwgrzybiczej u pacjentów z guzami litymi. W jednym z nich wykazano skuteczność pozakonazolu w profilaktyce zakażeń wtórnych mukormykozą. Natomiast w drugim przypadku pozakonazol stanowił przede wszystkim skuteczną terapię zakażenia *Coprinopsis cinerea*. Kontynuacja terapii niższymi dawkami leku wpłynęła na brak nawrotu zakażenia po 2 tyg. od zakończenia leczenia szpitalnego.

## 4. Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

Madney 2019	Madney Y. et al., Overview and outcome of mucormycosis among children with cancer: Report from the Children's Cancer Hospital Egypt, <i>Mycoses</i> , 2019
Maquera-Afaray 2022	Maquera-Afaray J. et al., Antifungal Prophylaxis With Posaconazole in Immunocompromised Children Younger Than 13 Years, <i>J Pediatr Pharmacol Ther</i> , 2022
Muggeo 2018	Muggeo P. et al., Invasive mucormycosis in children with cancer: A retrospective study from the Infection Working Group of Italian Pediatric Hematology Oncology Association, <i>Mycoses</i> . 2018
Zhang 2020	Zhang T. et al., Posaconazole and fluconazole prophylaxis during induction therapy for pediatric acute lymphoblastic leukemia, <i>Journal of Microbiology, Immunology and Infection</i> , 2021

### Rekomendacje kliniczne

ASCO 2020	Lehrnbecher T. et al., Clinical Practice Guideline for Systemic Antifungal Prophylaxis in Pediatric Patients With Cancer and Hematopoietic Stem-Cell Transplantation Recipients, American Society of Clinical Oncology, 2020, <i>J Clin Oncol</i> 38
ECIL-8 2020	Groll A. et al., 8th European Conference on Infections in Leukaemia: 2020 guidelines for the diagnosis, prevention, and treatment of invasive fungal diseases in paediatric patients with cancer or post-hematopoietic cell transplantation, <i>Lancet Oncol</i> 2021; 22: e254–69
ESCMID-ECMM 2019	Warris A. et al., ESCMID-ECMM guideline: diagnosis and management of invasive aspergillosis in neonates and children, European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, <i>Clinical Microbiology and Infection</i> , 2019
NCCN 2021	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology: Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections, version 1.2021 (July 2, 2021)]
PTHiT, PTOHD, PALG 2020	Gil L. 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, 2020

### Pozostałe publikacje

ChPL Posaconazole AHCL	Charakterystyka Produktu Leczniczego Posaconazole AHCL (02.2022)
Raport OT.4321.31.2019	Pozakonazol we wskazaniach innych niż określone w ChPL. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego. OT.4321.31.2019
Raport OT.434.43.2016	Noxafil, posaconazolum we wskazaniach off-label. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego. OT.434.43.2016



## 5. Załączniki

### 5.1. Wykaz leków zawierających ocenianą substancję czynną finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania

Tabela 5. Produkty lecznicze zawierające pozakonazol finansowane w ocenianym wskazaniu w ramach refundacji aptecznej (wg. Obwieszczenia MZ z dnia 20 kwietnia 2022)

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod GTIN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDS [zł]
<b>112.0 Leki przeciwgrzybicze do stosowania ogólnego - pochodne triazolu - posaconazol</b>								
Posaconazole AHCL, zawiesina doustna, 40 mg/ml	105 ml	05055565754351	648,00	680,40	709,88	708,75	ryczałt	4,33
Posaconazole Glenmark, zawiesina doustna, 40 mg/ml	105 ml	08595112678152	734,40	771,12	800,60	708,75	ryczałt	95,05
Posaconazole Mylan, zawiesina doustna, 40 mg/ml	105 ml	05901797710743	648,00	680,40	709,88	708,75	ryczałt	4,33
Posaconazole Sandoz, zawiesina doustna, 40 mg/ml	105 ml	07613421033408	907,20	952,56	982,04	708,75	ryczałt	276,49
Posaconazole Stada, zawiesina doustna, 40 mg/ml	105 ml	05909991368562	646,92	679,27	708,75	708,75	ryczałt	3,20
Posaconazole Teva, zawiesina doustna, 40 mg/ml	105 ml	05909991422059	646,92	679,27	708,75	708,75	ryczałt	3,20

Skróty: UCZ – urzędowa cena zbytu, CHB – cena hurtowa brutto, CD – cena detaliczna, WLF – Wysokość limitu finansowania, PO – poziom odpłatności, WDS – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

Tabela 6. Produkty lecznicze zawierające pozakonazol finansowane w ocenianym wskazaniu w ramach katalogu chemioterapii (wg. Obwieszczenia MZ z dnia 20 kwietnia 2022)

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod GTIN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO
<b>1125.0, Leki p-grzybicze - pochodne triazolu - posaconazol</b>						
Noxafil, zawiesina doustna, 40 mg/ml	105 ml	05909990335244	2503,09	2628,24	679,27	bezpłatny
Posaconazole AHCL, zawiesina doustna, 40 mg/ml	105 ml	05055565754351	648,00	680,40	679,27	bezpłatny
Posaconazole Glenmark, zawiesina doustna, 40 mg/ml	105 ml	08595112678152	734,40	771,12	679,27	bezpłatny
Posaconazole Mylan, zawiesina doustna, 40 mg/ml	105 ml	05901797710743	648,00	680,40	679,27	bezpłatny
Posaconazole Sandoz, zawiesina doustna, 40 mg/ml	105 ml	07613421033408	907,20	952,56	679,27	bezpłatny
Posaconazole Stada, zawiesina doustna, 40 mg/ml	105 ml	05909991368562	646,92	679,27	679,27	bezpłatny
Posaconazole Teva, zawiesina doustna, 40 mg/ml	105 ml	05909991422059	646,92	679,27	679,27	bezpłatny

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

### 5.2. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 7. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 06.04.2022 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(((((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) 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) OR Noxafil[Title/Abstract])) OR (((((((lymphoblast*[Title/Abstract] OR lymphocyt*[Title/Abstract]) AND acute[Title/Abstract] AND (""Lymphoma""[Mesh] OR ""Leukemia""[Mesh])) OR ""Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma""[Mesh])) AND (((("posaconazole"" [Supplementary Concept]) OR posaconazole[Title/Abstract] OR SCH-56592[Title/Abstract] OR SCH 56592) OR Noxafil[Title/Abstract]))	85
#2	#1 date from 2019/6/1 - 3000/12/12	23

**Tabela 8. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 06.04.2022 r.)**

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	posaconazole/	9910
2	posaconazol*.ab,kw,ti.	4768
3	noxafil.ab,kw,ti.	47
4	sch 56592.ab,kw,ti.	67
5	sch56592.ab,kw,ti.	25
6	spriafil.ab,kw,ti.	1
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	10223
8	acute lymphoblastic leukemia/	60748
9	Leukemi*.ab,kw,ti.	301268
10	Lymphom*.ab,kw,ti.	262607
11	9 or 10	521496
12	Acute.ab,kw,ti.	1679261
13	lymphoblast*.ab,kw,ti.	70512
14	Lymphocyt*.ab,kw,ti.	448582
15	13 or 14	510269
16	11 and 12 and 15	58251
17	8 or 16	80129
18	7 and 17	480
19	lymphoma/	92173
20	Lymphom*.ab,kw,ti.	262607
21	19 or 20	290034
22	7 and 21	255
23	solid tumor.mp.	56062
24	neoplasm.ab,kw,ti.	87024
25	tumor.ab,kw,ti.	1663306
26	cancer.ab,kw,ti.	2634111
27	carcinoma.ab,kw,ti.	783115
28	24 or 25 or 26 or 27	3828002
29	solid.ab,kw,ti.	439379
30	28 and 29	133847
31	23 or 30	149439
32	7 and 31	89
33	18 or 22 or 32	726
34	child/	1702929
35	adolscent.ab,kw,ti.	19
36	teen.ab,kw,ti.	7295
37	infant.ab,kw,ti.	191508
38	toddler.ab,kw,ti.	6697
39	child*.ab,kw,ti.	1746268
40	34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39	2497554
41	33 and 40	208
42	41 and 2019:2022.(sa_year).	87

Tabela 9. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 06.04.2022 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(posaconazole):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	179
#2	(posaconazol*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	179
#3	(noxafil):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	14
#4	(sch 56592):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	6
#5	(sch56592):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2
#6	(spriafil):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#7	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6	181
#8	MeSH descriptor: [Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma] explode all trees	1214
#9	(Leukemi*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	14637
#10	(Lymphom*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	12677
#11	#9 or #10	24126
#12	(lymphoblast*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3650
#13	(Lymphocyt*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	25183
#14	#12 or #13	28440
#15	(Acute):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	153054
#16	#11 and #14 and #15	3676
#17	#8 or #16	3776
#18	#7 and #17	5
#19	MeSH descriptor: [Lymphoma] explode all trees	3450
#20	(Lymphom*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	12677
#21	#19 or #20	13037
#22	#7 and #21	5
#23	(neoplasm*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	87201
#24	(tumor*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	71760
#25	(cancer*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	178888
#26	(carcinom*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	44485
#27	#23 or #24 or #25 or #26	228699
#28	MeSH descriptor: [Neoplasms] explode all trees	87370
#29	#27 or #28	239288
#30	(solid*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	16460
#31	#29 and #30	9568
#32	#7 and #31	6
#33	#18 or #22 or #32	14