

Analiza Kliniczna

Cresemba[®] (izawukonazol)

- w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz
- w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

Wykonawca

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik
ul. Krakowska 36/3
31-062 Kraków
Tel./fax. 12 430 08 73
Tel. kom. 608 392 029, 728 993 999
Internet: <http://www.aestimo.eu>
E-mail: biuro@aestimo.eu

Autorzy

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Konflikt interesów

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę Pfizer Polska Sp. z o.o.

[Redacted]

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 5 października 2021 r.

Cresamba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

Spis treści

| | |
|---|----|
| Wykaz skrótów..... | 9 |
| Streszczenie | 13 |
| ANALIZA KLINICZNA | 28 |
| 1 Cel opracowania..... | 29 |
| 2 Metodyka | 29 |
| 2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych | 29 |
| 2.1.1 Źródła danych pierwotnych..... | 30 |
| 2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych | 30 |
| 2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych | 33 |
| 2.1.4 Źródła danych wtórnych..... | 35 |
| 2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych | 36 |
| 2.1.6 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych | 36 |
| 2.2 Ocena bezpieczeństwa | 36 |
| 2.3 Analiza jakościowa oraz ilościowa wyników..... | 36 |
| 2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych | 37 |
| 2.5 Analiza statystyczna..... | 37 |
| 3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych..... | 39 |
| 4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych..... | 59 |
| 5 Izawukonazol <i>versus</i> worykonazol w leczeniu inwazyjnego zakażenia grzybiczego wywołanego grzybem z rodzaju <i>Aspergillus</i> lub innym gatunkiem grzyba strzępkowego – badanie <i>SECURE</i> | 62 |
| 5.1 Opis metodyki włączonych badań | 62 |
| 5.2 Charakterystyka włączonej populacji..... | 67 |
| 5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania | 67 |
| 5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych | 69 |
| 5.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji..... | 74 |
| 5.4 Skuteczność kliniczna..... | 75 |
| 5.4.1 Śmiertelność całkowita | 77 |
| 5.4.2 Odpowiedź na leczenie | 79 |
| 5.4.3 Analiza wyników skuteczności w podgrupie pacjentów z wyjściową neutropenią..... | 81 |
| 5.5 Bezpieczeństwo | 86 |

| | | |
|---------|---|-----|
| 5.5.1 | Zdarzenia niepożądane ogółem | 86 |
| 5.5.1.1 | Zdarzenia niepożądane ogółem – podgrupa wyróżniona z uwagi na stopień uszkodzenia nerek | 87 |
| 5.5.2 | Zdarzenia niepożądane według kategorii MedDRA..... | 88 |
| 5.5.3 | Poszczególne zdarzenia niepożądane | 90 |
| 5.5.4 | Czas hospitalizacji..... | 93 |
| 5.5.5 | Ocena bezpieczeństwa w populacji mITT i w populacji z możliwą inwazyjną chorobą grzybiczą..... | 95 |
| 5.5.6 | Ocena zaburzeń wątroby i dróg żółciowych u pacjentów z lub bez allo-HSCT | 96 |
| 6 | Izawukonazol w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u chorych z uszkodzeniem nerek – badanie <i>VITAL (Perfect 2018)</i> | 100 |
| 6.1 | Opis metodyki włączonych badań | 100 |
| 6.2 | Charakterystyka włączonej populacji..... | 104 |
| 6.2.1 | Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania | 104 |
| 6.2.2 | Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych | 106 |
| 6.3 | Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji..... | 108 |
| 6.4 | Skuteczność kliniczna..... | 108 |
| 6.4.1 | Śmiertelność całkowita | 110 |
| 6.4.1.1 | Odpowiedź na leczenie | 111 |
| 6.4.2 | Bezpieczeństwo..... | 113 |
| 6.4.2.1 | Zdarzenia niepożądane | 113 |
| 7 | Izawukonazol w leczeniu mukormykozy – badanie <i>VITAL (Marty 2016)</i> | 115 |
| 7.1 | Opis metodyki włączonych badań | 115 |
| 7.2 | Charakterystyka włączonej populacji..... | 118 |
| 7.2.1 | Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania | 118 |
| 7.2.2 | Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych | 119 |
| 7.3 | Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji..... | 123 |
| 7.4 | Skuteczność kliniczna..... | 125 |
| 7.4.1 | Śmiertelność całkowita | 125 |
| 7.4.1.1 | Ocena w całej populacji badania | 125 |
| 7.4.1.2 | Analiza porównawcza ISA vs AmB w podgrupie chorych leczonych w I linii | 126 |
| 7.4.2 | Odpowiedź na leczenie | 127 |

| | | |
|---------|---|-----|
| 7.5 | Bezpieczeństwo | 130 |
| 7.5.1 | Zdarzenia niepożądane | 130 |
| 7.5.2 | Ciężkie (<i>serious</i>) zdarzenia niepożądane | 132 |
| 7.5.3 | Nieprawidłowości w elektrokardiogramie | 134 |
| 8 | Izawukonazol w leczeniu mieszanych IFD z udziałem aspergilozy i/lub mukormykozy – badanie VITAL (<i>Marty 2018</i>) | 137 |
| 8.1 | Opis metodyki włączonych badań | 137 |
| 8.1 | Charakterystyka włączonej populacji | 138 |
| 8.1.1 | Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania | 138 |
| 8.1.2 | Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych | 138 |
| 8.2 | Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji | 140 |
| 8.3 | Skuteczność kliniczna | 140 |
| 8.3.1 | Śmiertelność całkowita | 141 |
| 8.3.2 | Odpowiedź na leczenie | 142 |
| 8.4 | Bezpieczeństwo | 144 |
| 8.4.1 | Zdarzenia niepożądane | 144 |
| 9 | Izawukonazol w leczeniu inwazyjnej aspergilozy i/lub mukormykozy – analizy <i>post-hoc</i> w łącznych populacjach badań <i>SECURE</i> i <i>VITAL</i> , w podgrupach zdefiniowanych wg umiejscowienia IFD | 146 |
| 9.1 | Izawukonazol w leczeniu inwazyjnej grzybicy zatok przynosowych – podgrupa chorych z łącznej populacji badań <i>SECURE</i> i <i>VITAL</i> (<i>Durand 2021</i>) | 146 |
| 9.1.1 | Opis metodyki włączonych badań | 146 |
| 9.1.2 | Charakterystyka włączonej populacji | 147 |
| 9.1.2.1 | Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania | 147 |
| 9.1.2.2 | Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych | 148 |
| 9.1.3 | Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji ... | 150 |
| 9.1.4 | Skuteczność kliniczna | 151 |
| 9.1.4.1 | Przeżycie całkowite | 151 |
| 9.1.4.2 | Odpowiedź na leczenie | 154 |
| 9.2 | Izawukonazol w leczeniu inwazyjnej grzybicy z zajęciem ośrodkowego układu nerwowego – podgrupa chorych z łącznej populacji badań <i>SECURE</i> i <i>VITAL</i> oraz programu indywidualnego dostępu do leku (<i>Schwartz 2020</i>) | 156 |
| 9.2.1 | Opis metodyki włączonych badań | 156 |

| | | |
|----------|--|-----|
| 9.2.2 | Charakterystyka włączonej populacji | 157 |
| 9.2.2.1 | Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania | 157 |
| 9.2.2.2 | Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych..... | 158 |
| 9.2.3 | Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji ... | 160 |
| 9.2.4 | Skuteczność kliniczna | 160 |
| 9.2.4.1 | Przeżycie całkowite..... | 161 |
| 9.2.4.2 | Odpowiedź na leczenie | 163 |
| 10 | Izawukonazol vs lipidowe postacie amfoterycyny B – porównanie pośrednie (metaanaliza sieciowa, NMA)..... | 165 |
| 10.1 | Włączone badania | 165 |
| 10.2 | Analiza heterogeniczności | 166 |
| 10.2.1 | Metodyka..... | 166 |
| 10.2.2 | Populacja..... | 173 |
| 10.2.2.1 | Kryteria selekcji pacjentów do badań | 173 |
| 10.2.2.2 | Wyjściowa charakterystyka pacjentów | 178 |
| 10.2.3 | Interwencje | 186 |
| 10.2.4 | Ocena wyników..... | 189 |
| 10.3 | Zakres przeprowadzonych analiz..... | 192 |
| 10.4 | Skuteczność kliniczna | 194 |
| 10.4.1 | Śmiertelność całkowita - zgon z jakiegokolwiek przyczyny | 195 |
| 10.4.1.1 | Analiza podstawowa – populacja chorych z potwierdzoną/prawdopodobną aspergilozą 195 | |
| 10.4.1.2 | Analiza wrażliwości 1 – populacja chorych z potwierdzoną/prawdopodobną inwazyjną chorobą grzybiczą | 198 |
| 10.4.1.3 | Analiza wrażliwości 2 – populacja chorych z potwierdzoną/prawdopodobną/możliwą inwazyjną chorobą grzybiczą..... | 200 |
| 10.4.2 | Odpowiedź na leczenie | 203 |
| 11 | Badania prowadzone w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej | 207 |
| 11.1 | Opis metodyki włączonych badań | 207 |
| 11.2 | Charakterystyka włączonej populacji..... | 209 |
| 11.2.1 | Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania..... | 209 |
| 11.2.2 | Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych..... | 210 |

| | | |
|------------|---|-----|
| 11.3 | Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji | 215 |
| 11.4 | Skuteczność kliniczna | 216 |
| 11.4.1 | Śmiertelność | 216 |
| 11.4.1.1 | Śmiertelność całkowita | 216 |
| 11.4.1.1.1 | Analiza w podgrupach..... | 218 |
| 11.4.1.2 | Śmiertelność związana z inwazyjną chorobą grzybiczą | 218 |
| 11.4.2 | Odpowiedź na leczenie | 218 |
| 11.4.2.1 | Częstość powodzenia terapii wg EORTC w ciągu 6 i 12 tygodni..... | 218 |
| 11.4.2.1.1 | Analiza w podgrupach..... | 219 |
| 11.4.3 | Dane o hospitalizacji | 220 |
| 11.5 | Bezpieczeństwo | 221 |
| 12 | Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego | 224 |
| 13 | Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA..... | 227 |
| 14 | Badania w toku | 230 |
| 15 | Wyniki | 232 |
| 16 | Dyskusja | 248 |
| 17 | Ograniczenia | 253 |
| 18 | Wnioski końcowe | 259 |
| 19 | Załączniki..... | 260 |
| 19.1 | Szczegółowe wyniki oceny ROB2 badania SECURE..... | 260 |
| 19.2 | Szczegółowe wyniki oceny ROB2 badania GCAS..... | 265 |
| 19.3 | Szczegółowe wyniki oceny ROB2 badania Leenders 1998..... | 267 |
| 19.4 | Opis skal wykorzystanych w raporcie | 269 |
| 19.4.1 | Narzędzie Cochrane Risk of Bias (RoB2)..... | 269 |
| 19.4.2 | Skala Jadad..... | 274 |
| 19.4.3 | Skala NICE | 275 |
| 19.4.4 | Skala NOS..... | 275 |
| 19.4.5 | Skala AMSTAR 2 | 279 |
| 19.5 | Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2 dla przeglądów systematycznych z metaanalizą | 286 |
| 19.6 | Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa..... | 289 |

| | | |
|---------|---|-----|
| 19.7 | Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń | 290 |
| 19.8 | Przeglądy systematyczne włączone do raportu..... | 293 |
| 19.9 | Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń..... | 294 |
| 19.10 | Liczba trafień dla poszczególnych kwerend..... | 297 |
| 19.11 | Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do raportu | 300 |
| 19.11.1 | Badanie <i>SECURE</i> | 300 |
| 19.11.2 | Badanie <i>VITAL</i> | 307 |
| 19.11.3 | Badanie <i>Cheng 2020</i> | 314 |
| 19.11.4 | Badanie <i>Stull 2019</i> | 316 |
| 19.11.5 | Badanie <i>Zurl 2020</i> | 319 |
| 19.11.6 | Badanie GCAS..... | 322 |
| 19.11.7 | Badanie Leenders 1998..... | 326 |
| | Wkład autorów w opracowanie raportu..... | 329 |
| | Spis Tabel..... | 330 |
| | Spis Wykresów..... | 337 |
| | Piśmiennictwo | 338 |

Wykaz skrótów

| | |
|------------------|---|
| ABA | Alergiczna aspergiloza oskrzelowo-płucna (z ang. <i>Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis</i>) |
| AEs | Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i>) |
| AGIHO | <i>Infectious Diseases Working Party</i> |
| AIDS | Zespół nabytego niedoboru odporności (z ang. <i>Acquired Immunodeficiency Syndrome</i>) |
| allo-HSCT | Allogeniczne przeszczepienie macierzystych komórek krwiotwórczych (z ang. <i>Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation</i>) |
| ALL | Ostra białaczka limfoblastyczna |
| ALP | Fosfataza alkaliczna |
| ALT | Aminotransferaza alaninowa (z ang. <i>Acute Lymphoblastic Leukemia</i>) |
| AmB | Amfoterycyna B |
| AML | Ostra białaczka szpikowa (z ang. <i>Acute Myeloid Leukemia</i>) |
| ANC | Całkowita ilość neutrofilii (z ang. <i>Absolute Neutrophil Count</i>) |
| ANCA | Przeciwciała przeciw cytoplazmie neutrofilów (z ang. <i>Anti-neutrophil Cytoplasmic Antibodies</i>) |
| AOTMiT | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji |
| APD | Analiza Problemu Decyzyjnego |
| AST | Aminotransferaza asparaginianowa |
| ATD | Dopasowana różnica między terapiami (z ang. <i>Adjusted Treatment Difference</i>) |
| bd. | Brak danych |
| BMI | Wskaźnik masy ciała (z ang. <i>Body Mass Index</i>) |
| CADTH | <i>Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health</i> |
| ChPL | Charakterystyka Produktu Leczniczego |
| CI | Przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i>) |
| CNS IFD | inwazyjna grzybica z zajęciem ośrodkowego układu nerwowego (z ang. <i>Invasive Fungal Diseases With Central Nervous System Involvement</i>), |
| CSR | Raport z badania klinicznego (z ang. <i>Clinical Study Report</i>) |
| DGHO | <i>German Society for Haematology and Oncology</i> |
| DIC | Odchyleniowe kryterium informacyjne (z ang. <i>Deviance Information Criterion</i>) |
| DLCO | Badanie zdolności dyfuzyjnej płuc dla tlenku węgla (z ang. <i>Carbon Monoxide Diffusion Capacity</i>) |
| DRC | Komitetu weryfikujący dane (z ang. <i>Data Review Committee</i>) |
| EBM | <i>Evidence Based Medicine</i> |
| ECMO | Ciągłe pozaustrojowe natlenianie krwi (z ang. <i>ExtraCorporeal Membrane Oxygenation</i>) |
| eGFR | Szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej (z ang. <i>Estimated Glomerular Filtration Rate</i>) |
| EKG | Elektrokardiogram |
| EMA | Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i>) |

| | |
|-------|---|
| EORTC | Europejska Organizacja Badań i Leczenia Raka (z ang. <i>The European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i>) |
| EOT | Ocena prowadzona w momencie zakończenia leczenia (z ang. <i>End of Treatment</i>). |
| EPAR | <i>European Public Assessment Report</i> |
| FAERS | <i>FDA Adverse Event Reporting System</i> |
| FDA | Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food And Drug Administration</i>) |
| GGN | Górna granica normy |
| GGT | Glutamylotransferaza |
| GVHD | Choroba przeszczep przeciw gospodarzowi (z ang. <i>Graft-Versus-Host Disease</i>) |
| HIV | Ludzki wirus niedoboru odporności (z ang. <i>Human Immunodeficiency Virus</i>) |
| HR | Hazard względny (z ang. <i>Hazard Ratio</i>) |
| HRCT | Tomografia wysokiej rozdzielczości (z ang. <i>High-Resolution Computed Tomography</i>) |
| HTA | <i>Health Technology Assessment</i> |
| IA | Inwazyjna aspergilloza |
| IFD | Inwazyjne choroby grzybicze |
| IFI | Inwazyjne zakażenia grzybicze |
| IFN | Interferony |
| IFS | Inwazyjna grzybica zatok przynosowych (z ang. <i>Invasive Fungal Sinusitis</i>) |
| IM | Inwazyjna mukormykoza |
| INV | Ocena prowadzona przez badacza (z ang. <i>Investigator</i>) |
| IQR | Rozstęp ćwiartkowy (z ang. <i>Interquartile Range</i>) |
| ISA | Izawukonazol |
| ITT | Analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Intention To Treat</i>) |
| LRTD | Dolny odcinek dróg oddechowych (z ang. <i>Lower Respiratory Tract Disease</i>) |
| MCMC | Metoda łańcuchów Markowa Monte Carlo |
| MD | Średnia różnica (z ang. <i>Mean Difference</i>) |
| MDRD | Wzór służący do wyznaczenia wartości eGFR (z ang. <i>Modification Of Diet In Renal Disease</i>), który uwzględnia stężenie kreatyniny, wiek, płeć i rasę badanej osoby |
| MIC | Minimalne stężenie hamujące (z ang. <i>Minimum Inhibitory Concentration</i>) |
| mITT | Zmodyfikowana analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Modified Intention To Treat</i>) |
| MRI | Rezonans magnetyczny |
| MSG | <i>Mycoses Study Group</i> |
| MTC | Metaanaliza sieciowa (model <i>Mixed Treatment Comparison</i>) |
| myITT | Populacja mykologiczna, czyli pacjentów z udowodnioną lub prawdopodobną IA |
| MZ | Ministerstwo Zdrowia |
| ND | Nie dotyczy |

| | |
|--------|---|
| NICE | <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> |
| NMA | Metaanaliza sieciowa (z ang. <i>Network Meta-analysis</i>) |
| NNH | Liczba pacjentów leczonych, u których wystąpi dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (z ang. <i>Number Needed to Harm</i>) |
| NNT | Liczba pacjentów, których należy leczyć, aby wystąpił dodatkowy punkt końcowy (z ang. <i>Number Needed to Treat</i>) |
| NOS | Nieokreślone pleśnie (z ang. <i>Not Otherwise Specified</i>) |
| NPP | Przedrejestracyjny dostęp do leku (z ang. <i>Named-Patient Program</i>) |
| NRI | Podgrupa chorych bez uszkodzenia nerek (z ang. <i>No Renal Impairment</i>) |
| NS | Nieistotne statystycznie |
| OR | Iloraz szans (z ang. <i>Odds Ratio</i>) |
| ORR | Ogólna odpowiedź na leczenie (z ang. <i>Overall Respose Rate</i>) |
| OS | Przeżycie całkowite (z ang. <i>Overall Survival</i>) |
| OUN | Ośrodkowy układ nerwowy |
| p.p. | Punkt procentowy |
| PCR | Reakcja łańcuchowa polimerazy (z ang. <i>Polymerase Chain Reaction</i>) |
| PICOS | Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe, rodzaj włączonych badań (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study</i>) |
| POS | Pozakonazol |
| PR | Odcinek PR w zapisie EKG |
| PRAC | <i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i> |
| PRISMA | Diagram PRISMA (z ang. <i>Preferred Reporting Items For Systematic Reviews And Meta-Analyses</i>) |
| PS | Przegląd systematyczny |
| PSUR | Okresowy raport o bezpieczeństwie (z ang. <i>Periodic Safety Update Report</i>) |
| PSUSA | Ocena okresowych raportów o bezpieczeństwie (z ang. <i>PSUR Single Assessment Procedure</i>) |
| QRS | Zespół QRS w zapisie EKG |
| QT | Odstęp QT w zapisie EKG |
| QUOROM | <i>Quality of Reporting of Meta-analyses</i> |
| RB | Korzyść względna (z ang. <i>Relative Benefit</i>) |
| RCT | Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>) |
| RD | Różnica ryzyka (z ang. <i>Risk Difference</i>) |
| RI | Podgrupa chorych z uszkodzeniem nerek (z ang. <i>Renal Impairment</i>) |
| RMP | <i>Risk Managment Plan</i> |
| ROB2 | Narzędzie <i>Risk of Bias 2</i> |
| RR | Ryzyko względne (z ang. <i>Relative Risk</i>) |

| | |
|-------|--|
| RTG | Rentgenogram |
| SAEs | Ciężkie zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Serious Adverse Events</i>) |
| SD | Odchylenie standardowe (z ang. <i>Standard Deviation</i>) |
| SE | Błąd standardowy (z ang. <i>Standard Error</i>) |
| SIGN | <i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i> |
| SUCRA | <i>Surface Under the Cumulative Ranking</i> |
| TEAEs | Zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia (z ang. <i>Treatment-Emergent Adverse Events</i>) |
| TRAEs | Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (z ang. <i>Treatment-Related Adverse Events</i>) |
| UE | Unia Europejska |
| URPL | Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Leczniczych i Produktów Biobójczych |
| VOR | Worykonazol |
| WHO | Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i>) |

Streszczenie

Cel

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego Cresemba, zawierającego substancję czynną izawukonazol, we wskazaniach zawierających się we wskazaniu rejestracyjnym, tj. u dorosłych osób w leczeniu:

- inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz
- mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane.

Lek Cresemba ma statusu leku sierociego w UE nadany w 2014 roku i status ten został podtrzymany po pozytywnej decyzji rejestracyjnej.

Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine* (EBM). Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane

Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.2.0.

Analizę rozpoczęto od wyszukiwania badań wtórnych (przeглядów systematycznych i meta-analiz) dotyczących oceny izawukonazolu w populacji chorych z inwazyjną aspergilozą, lub mukormykozą.

Do analizy skuteczności klinicznej terapii izawukonazolu włączano badania kliniczne według schematu PICOS:

- **Populacja (P, z ang. *population*):**
 - Dorośli chorzy
 - Inwazyjna aspergiloza
 - Mukormykoza u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane
- **Interwencja (I, z ang. *Intervention*):** Izawukonazol w zalecanym dawkowaniu według Charakterystyki Produktu Leczniczego;
- **Komparatory (C, z ang. *Comparison*):**
 - Inwazyjna aspergiloza u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane: lipidowe postacie amfoterycyny (+/- placebo podawane celem zaślepienia); celem wykonania porównania pośredniego dopuszczano badania RCT w których stosowano worykonazol oraz amfoterycynę B w formułacji konwencjonalnej i lipidowej) umożliwiające utworzenie sieci porównania pośredniego
 - Mukormykoza u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane: ocena efektywności klinicznej izawukonazolu na podstawie dostępnych badań, biorąc pod uwagę ciężkość stanu klinicznego oraz uwarunkowania rejestracyjne i refundacyjne jedyną opcją terapeutyczną w polskich warunkach jest zastosowanie izawukonazolu rozliczanego w ramach lecznictwa szpitalnego

- **Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O, z ang. *Outcome*):** Śmiertelność całkowita/częstość zgonów w danym czasie (ang. *mortality*); Odpowiedź na leczenie/powodzenie leczenia; Jakość życia; Bezpieczeństwo;
- **Rodzaj włączonych badań (S, z ang. *Study*):**
 - Izawukonazol – badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji (z lub bez grupy kontrolnej), badania pragmatyczne, postmarketingowe lub rejestry chorych opublikowane w formie pełnotekstowych artykułów oraz abstrakty doniesień konferencyjnych, prezentujące dodatkowe dane do badań posiadających pełnotekstowe publikacje. Włączano również publikacje opisujące wyniki zbiorcze z odnalezionych badań spełniających kryteria włączenia i obejmujące w większości pacjentów z zakażeniem *Aspergillus* i/lub *Mucorales* spp.
 - Porównanie pośrednie – badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, opublikowane w formie pełnotekstowych artykułów oraz abstrakty doniesień konferencyjnych, prezentujące dodatkowe dane do badań posiadających pełnotekstowe publikacje.

Wykluczano badania niespełniające kryteriów włączenia. Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim lub angielskim. Wyniki wyszukiwania przedstawiono za pomocą diagramu PRISMA.

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych URPL, EMA i FDA. Szczegółową porównawczą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych z randomizacją i równoległą grupą kontrolną. Celem poszerzenia

tej oceny, analizowano także badania obserwacyjne oraz opisy rejestrów chorych i analiz postmarketingowych, które oceniały izawukonazol w populacji chorych z inwazyjną aspergilozą lub mukormykozą. Uwzględniono także dane z odnalezionych opracowań wtórnych.

Wyniki

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 14 przeglądów systematycznych, które przedstawiały informacje na temat skuteczności i bezpieczeństwa ISA u pacjentów z IA lub IM: 1 z metaanalizą (*Herbrecht 2018*), 1 będący raportem HTA (*CADTH 2019*) i 12 bez metaanalizy (*Chitasombat 2015, Jović 2019, Kovanda 2016, Livermore 2012, Murrell 2017, Pasqualotto 2010, Pettit 2015, Riley 2016, Ruhne 2020, Shirley 2016, Walker 2016 i Wilby 2018*).

Odnalezione przeglądy systematyczne potwierdziły trafność zastosowanej w ramach niniejszej analizy strategii wyszukiwania – dowiodły, że obecnie jedynie dwie próby kliniczne (*SECURE* i *VITAL*) analizowały skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania ISA we wspomnianej wyżej populacjach chorych.

Wyniki tych badań wskazują na porównywalną skuteczność ISA i VOR pod względem śmiertelności z jakiegokolwiek powodu do 42. i 84. dnia badania, a także w ocenie ogólnej odpowiedzi na leczenie. Jednocześnie stwierdzono, że podczas terapii ISA w odniesieniu do VOR istotnie rzadziej odnotowywano zaburzenia skóry i tkanki podskórnej, zaburzenia oczu oraz zaburzenia wątroby i dróg żółciowych, a także AEs związane z leczeniem. Na podstawie wyników badania *VITAL* wskazano z kolei na podobną skuteczność ISA i amfoterycyny B. Takie

rezultaty potwierdziła także metaanaliza sieciowa z przeglądu *Herbrecht 2018*. Dla porównania VOR vs ISA u chorych z udowodnioną lub prawdopodobną IA iloraz szans dla śmiertelności z jakiegokolwiek powodu wyniósł 0,32 (95% CrI: -0,19; 0,84), a dla ogólnej odpowiedzi na leczenie 0,06 (95% CrI: -0,43; 0,57). Podobnie nieznamiennie wyniki odnotowano także dla zestawienia L-AmB 3-5 mg/kg vs ISA, odpowiednio OR = 0,18 (95% CrI: -1,17; 1,52) i OR = -0,99 (95% CrI: -2,21; 0,29). Z kolei dla porównania AmB vs ISA wyniki były istotne na korzyść ISA w przypadku odpowiedzi na leczenie, odpowiednio OR = 1,00 (95% CrI: 0,26; 1,74) i OR = -1,39 (95% CrI: -2,21; -0,63). Wszystkie te wnioski potwierdziła analiza wrażliwości metaanalizy sieciowej w populacji chorych z udowodnioną, prawdopodobną lub możliwą IA.

Izawukonazol versus worykonazol w leczeniu inwazyjnego zakażenia grzybiczego wywołanego grzybem z rodzaju *Aspergillus* lub innym gatunkiem grzyba strzępkowego – badanie SECURE

Badanie SECURE (publikacje *Maertens 2016*, *Horn 2016* i *Kontoyannis 2018* oraz doniesienia konferencyjne *Maertens 2016a* i *Heinz 2016*) było wieloośrodkową (102 ośrodki w 26 krajach) próbą kliniczną RCT III fazy, prowadzona z podwójnym zaślepieniem, która miała na celu ocenę nie mniejszej skuteczności izawukonazolu (ISA) względem worykonazolu (VOR) (hipoteza *non-inferiority*).

Populację chorych, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę przypisanego leczenia określono w badaniu jako populację ITT i liczyła ona po 258 chorych w obu grupach. W ramach badania wyróżniono także inne populacje – najważniejsze z nich to (ISA vs VOR):

- populacja mITT (modyfikowana ITT) obejmująca chorych z populacji ITT z potwierdzoną lub prawdopodobną inwazyjną chorobą grzybiczą: 143 vs 129 chorych;
- populacja myITT (mykologiczna ITT) obejmująca chorych z populacji mITT z potwierdzoną lub prawdopodobną aspergilozą: 123 vs 108 chorych;
- populacja bezpieczeństwa: chorzy z populacji ITT, których pierwsza podana dawka leku była zgodna z zaplanowaną: 257 vs 259 chorych.

W badaniu SECURE uwzględniono dorosłych chorych bez względu na płeć, u których stwierdzono lub podejrzewano (prawdopodobna lub możliwa, ang. *probable or possible*) inwazyjną chorobę grzybiczą wywołaną grzybami z rodzaju kropidlaków (*Aspergillus*) lub innymi grzybami pleśniowymi (strzępkowymi).

Skuteczność kliniczna

Śmiertelność całkowita do 42 dnia badania w populacji ITT była głównym punktem końcowym badania SECURE i nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami ISA i VOR dla tego punktu końcowego: 18,6% vs 20,2%, skorygowana różnica -1,0 (95% CI: -7,8; 5,7) punktów procentowych. Z uwagi na fakt, że górna granica 95% przedziału ufności dla różnicy w odsetkach zgonów wyniosła 5,7 punktów procentowych i była niższa niż założony próg 10 punktów procentowych, badanie wykazało nie mniejszą skuteczność (*non-inferiority*) izawukonazolu względem worykonazolu.

Wyniki oceny w pozostałych populacjach wyróżnionych w ramach badania oraz wyniki analizy *per-protocol* były zbliżone do wyniku w populacji ITT badania. Również analiza w dłuższym czasie (84 dni) potwierdza te obserwacje. W

donesieniu konferencyjnym *Maertens 2016a* podkreślono, że częstość zgonów w danym czasie była niższa w przypadku chorych z możliwą inwazyjną chorobą grzybiczą w porównaniu do pacjentów z takim schorzeniem potwierdzonym lub prawdopodobnym

Ogólna odpowiedź na leczenie (powodzenie terapii) na końcu leczenia (oceniana przez niezależną komisję) w populacji mITT (kluczowy dodatkowy punkt końcowy badania *SECURE*) była stwierdzana z podobną częstością wśród chorych otrzymujących izawukonazol oraz worykonazol: 35,0% vs 36,4%, skorygowana różnica 1,6 (95% CI: -9,3; 12,6) punktów procentowych. Podobne wyniki w obu grupach obserwowano również w przypadku poszczególnych rodzajów odpowiedzi: klinicznej, gdzie różnica wyniosła 0,4 (95% CI: -10,6; 11,5) p.p., mykologicznej – różnica 3,8 (95% CI: -7,4; 15,1) p.p. oraz radiologicznej: 5,7 (95% CI: -4,9; 16,3) p.p.

Oceny w pozostałych wybranych punktach czasowych również świadczyły o braku różnic w prawdopodobieństwie powodzenia terapii pomiędzy izawukonazolem oraz worykonazolem: różnica -0,5 (95% CI: -11,28; 10,33) punktów procentowych w ocenie po 42 dniach oraz 8,2 (95% CI: -1,99; 18,38) po 84 dniach.

Analiza wyników skuteczności w podgrupie pacjentów z wyjściową neutropenią. Wykazano, że odsetek zgonów z jakiegokolwiek przyczyny był porównywalny zarówno w grupie ISA, jak i VOR, w podgrupie pacjentów z neutropenią w dniu 7 (31,0% vs 29,8%), w dniu 42 (45,0% vs 45,2%) oraz na końcu leczenia (48,6% vs 36,4%). Podobnie było w przypadku oceny ogólnej odpowiedzi na leczenie – powodzenia terapii w ocenie niezależnej komisji.

Bezpieczeństwo

W trakcie leczenia większość pacjentów z obu rozpatrywanych grup doświadczyła przynajmniej jednego zdarzenia niepożądanego: 96,1% w grupie izawukonazolu oraz 98,5% w grupie worykonazolu – różnice te nie były znamienne statystycznie: RR = 0,98 (95% CI: 0,95; 1,00), $p = 0,1024$. Wśród ocenianych chorych, zdarzenia uznane za związane z prowadzonym leczeniem stwierdzono istotnie rzadziej u osób z grupy ISA: 42,4% vs 59,8%, RR = 0,71 (95% CI: 0,60; 0,84), $p = 0,0001$, NNT = 6 (95% CI: 4; 12). Odsetek pacjentów, którzy musieli zakończyć leczenie z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych był istotnie niższy wśród chorych leczonych izawukonazolem: 14,4% w porównaniu do 22,8% w grupie kontrolnej, RR = 0,63 (95% CI: 0,44; 0,92), $p = 0,0159$, NNT = 12 (95% CI: 7; 59). Ryzyko zakończenia leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, które zostały uznane za związane z leczeniem było niższe w grupie ISA, ale różnice nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej: 8,2% vs 13,5%, RR = 0,60 (95% CI: 0,36; 1,01), $p = 0,0545$.

W analizie w podziale na podgrupy wyróżnione z uwagi na stopień uszkodzenia nerek w większości przypadków ryzyko poszczególnych TEAEs było niższe w grupie ISA, ale różnice osiągnęły znamienność tylko w podgrupie pacjentów bez uszkodzenia lub z łagodnym uszkodzeniem nerek odnotowano, gdzie TEAEs związane z leczeniem występowały istotnie rzadziej podczas terapii ISA: RR = 0,73 (95% CI: 0,61; 0,89), $p = 0,0015$, NNT = 7 (95% CI: 5; 17).

Przeważnie w rozpatrywanych kategoriach MedDRA, różnice w częstości występowania zdarzeń niepożądanych nie różniły się znamienne między interwencjami. Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych z kategorii „Zaburzenia

skóry i tkanki podskórnej” było istotnie niższe u chorych otrzymujących izawukonazol: 33,5% vs 42,5%, RR = 0,79 (95% CI: 0,63; 0,98), p = 0,0363, NNT = 12 (95% CI: 6; 150). Podobnie pacjenci otrzymujący izawukonazol również rzadziej doświadczali zdarzeń z kategorii „Zaburzenia oka”: 15,2% vs 26,6%, RR = 0,57 (0,40; 0,81), p = 0,0018, NNT = 9 (95% CI: 6; 23) oraz „Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych”: 8,9% vs 16,2%, RR = 0,55 (95% CI: 0,34; 0,89), p = 0,0148, NNT = 14 (95% CI: 8; 64).

W przypadku oceny poszczególnych zdarzeń niepożądanych, istotne różnice względem grupy worykonazolu odnotowano w ryzyku wystąpienia gorączki (RR = 0,74, p = 0,0419), zaparcie (RR = 0,67, p = 0,0428), hipomagnezemii (RR = 0,52, p = 0,0408), małopłytkowości (RR = 0,44, p = 0,0205), patologicznych szmerów oddechowych (RR = 0,36, p = 0,0466), bakteremii ogółem (RR = 0,29, p = 0,0262) oraz upośledzenia widzenia (RR = 0,21, p = 0,0043) – wszystkie te zdarzenia niepożądane występowały istotnie rzadziej u pacjentów otrzymujących izawukonazol, w porównaniu do chorych otrzymujących worykonazol.

Nie wykazano istotnych różnic w medianie czasu hospitalizacji pomiędzy grupą izawukonazolu, a grupą worykonazolu – mediany czasu hospitalizacji w tych grupach wyniosły odpowiednio 15 (95% CI: 10; 17) oraz 16,0 dni (95% CI: 14,0; 17,0), p = 0,607. Wyniki analizy w podgrupach wskazywały na istotnie krótszy czas hospitalizacji w podgrupie chorych z umiarkowanym do ciężkiego upośledzeniem czynności nerek (eGFR < 60 ml/min/1,73 m²): 9 vs 19 dni, HR = 3,44 (95% CI: 1,51; 7,83).

Ponadto wykazano, że w populacji mITT, czyli wśród chorych z potwierdzoną lub prawdopodobną inwazyjną chorobą grzybiczą, częstość TEAEs związanych z leczeniem jest istotnie

niższą podczas terapii ISA w odniesieniu do leczenia VOR: RR = 0,65 (95% CI: 0,51; 0,83), p = 0,0006, NNT = 5 (95% CI: 4; 11) – w podgrupie pacjentów z możliwą inwazyjną chorobą grzybiczą różnice w ocenie tego punktu końcowego między wyróżnionymi interwencjami nie były znamienne. W przypadku obu analizowanych populacji w pozostałych ogólnych kategoriach TEAEs nie stwierdzono istotnych różnic między ISA vs VOR.

W populacji mITT istotne różnice na korzyść ISA w odniesieniu do VOR odnotowano w częstości występowania zaburzeń oka i zaburzeń psychicznych, a w podgrupie chorych z możliwą inwazyjną chorobą grzybiczą w ocenie zaburzeń wątroby i dróg żółciowych, występowania nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych, a także zaburzeń skóry i tkanki podskórnej.

W większości analizowanych poszczególnych TEAEs z zakresu zaburzeń wątroby i dróg żółciowych nie stwierdzono istotnych różnic między wyróżnionymi interwencjami. Tylko tego typu zdarzenia, które uznano za związane z leczeniem, występowały istotnie rzadziej podczas terapii ISA vs VOR zarówno w podgrupie chorych bez allo-HSCT, jak i pacjentów, u których wykonano allo-HSCT, odpowiednio RR = 0,24 (95% CI: 0,08; 0,70), p = 0,0093, NNT = 17 (95% CI: 10; 50) i RR = 0,10 (95% CI: 0,01; 0,80), p = 0,0295, NNT = 7 (95% CI: 4; 22). Ponadto w pierwszej z tych podgrup znamienne rzadziej pojawiała się podczas terapii ISA aktywność ALT lub AST $\geq 3 \times$ GGN, RR = 0,42 (95% CI: 0,19; 0,93), p = 0,0319, NNT = 18 (95% CI: 10; 132).

Izawukonazol w leczeniu mukormykozy oraz aspergilozy – badanie VITAL

Ocenę efektywności klinicznej izawukonazolu w populacjach chorych z inwazyjną aspergilozą (IA) i uszkodzeniem nerek, mukormykozą oraz z mieszanymi inwazyjnymi chorobami grzybiczymi (IFD) z udziałem aspergilozy i/lub mukormykozy przeprowadzono w ramach wielokohortowego badania klinicznego VITAL. Badanie VITAL było wielośrodkowym i międzynarodowym, prospektywnym badaniem klinicznym III fazy, przeprowadzonym bez grupy kontrolnej (badanie jednoramienne) i zaślepienia (wynik oceny jakości w skali NICE: 7/8 punktów). Cała populacja badania VITAL obejmowała pacjentów z rozpoznaniem inwazyjnej aspergilozy i uszkodzeniem nerek oraz chorych ze zróżnicowanymi inwazyjnymi chorobami grzybiczymi spowodowanymi rzadko występującymi gatunkami grzybów. Do analizy własnej ekstrahowano wyniki analiz w w/w populacjach pacjentów spełniających kryteria włączenia, tj. dla: (1) chorych z IA i uszkodzeniem nerek (*Perfect 2018*); (2) chorych z wyłączną mukormykozą (*Marty 2016*) oraz (3) chorych z mieszanymi IFD, wśród których większość stanowili pacjenci u których jednym z patogenów grzybiczych był grzyb z rodzaju *Aspergillus* lub z rzędu *Mucorales* (*Marty 2018*); dodatkowe źródła, uzupełniające dane prezentowane w wymienionych publikacjach z badania VITAL, stanowiły: protokół badania (częściowo udostępniony w załączniku do publikacji *Marty 2016*), podsumowanie raportu z badania klinicznego (*VITAL CSR Synopsis*) oraz rekord badania VITAL w rejestrze *ClinicalTrials.gov* (*NCT00634049*). W ramach oceny skuteczności analizie poddano odpowiedź na leczenie (w tym powodzenie leczenia zdefiniowane jako uzyskanie odpowiedzi całkowitej lub częściowej) w ocenie komitetu weryfikującego dane (DRC, z ang. *data review committee*),

odpowieź kliniczną, mykologiczną i radiologiczną w ocenie DRC i badacza oraz całkowitą śmiertelność. Ocenę prowadzono w okresach obserwacji: do dnia 42., do dnia 84. oraz (z wyłączeniem śmiertelności) w momencie zakończenia leczenia (EOT; ang. *end of treatment*).

Izawukonazol w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u chorych z uszkodzeniem nerek – badanie VITAL (*Perfect 2018*)

Skuteczność i bezpieczeństwo izawukonazolu (ISA) w leczeniu IA z uszkodzeniem nerek poddano ocenie w jednoramiennym badaniu klinicznym VITAL. Do VITAL włączono 24 pacjentów z potwierdzoną lub prawdopodobną IA i uszkodzeniem nerek w momencie włączenia do badania, tj. z CrCl < 50 ml/min. W późniejszym czasie, w związku ze zmianami w wytycznych praktyki klinicznej, do protokołu badania wprowadzono poprawkę, w wyniku której uszkodzenie nerek definiowano jako eGFR < 60 ml/min/1,73m². Pacjenci, którzy spełnili nowe kryterium uszkodzenia nerek (eGFR < 60 ml/min/1,73m²) byli analizowani jako podgrupa RI (ang. *renal impairment*; N = 20), a pozostali pacjenci, włączeni do badania przed zmianą protokołu – w podgrupie NRI (ang. *no renal impairment*; N = 4). Wszyscy pacjenci z IA włączeni do badania VITAL otrzymywali ISA jako leczenie I linii.

Skuteczność kliniczna

Śmiertelność całkowita

Wśród wszystkich chorych z wyłączną IA analizowanych w badaniu VITAL (CrCl < 50 ml/min) śmiertelność całkowita wyniosła 12,5% (w dniu 42. i 25,0% w dniu 84. W podgrupie pacjentów z uszkodzeniem nerek zdefiniowanym jako eGFR < 60 ml/min/1,73 m² śmiertelność

całkowita w dniu 42. i 84. wyniosła, odpowiednio, 15,0% i 25,0%.

Odpowiedź na leczenie

W całej populacji chorych z IA leczonych izawukonazolem w badaniu *VITAL* (CrCl < 50 ml/min) powodzenie leczenia (tj. odpowiedź całkowitą lub częściową w ocenie DRC) uzyskano w przypadku 29,2%, 29,2% i 34,8%, odpowiednio w dniu 42., 84. i EOT. W podgrupie chorych z uszkodzeniem nerek wg definicji po modyfikacji protokołu (eGFR < 60 ml/min/1,73 m²) sukces terapeutyczny w kolejnych punktach czasowych uzyskano u, odpowiednio, 25,0%, 30,0% i 30,0% pacjentów.

W dniu EOT stabilizację choroby obserwowano u 17,4% chorych ogółem i u 20,0% pacjentów w podgrupie z eGFR < 60 ml/min/1,73 m². Do progresji IFD doszło u 47,8% chorych ogółem i 50,0% pacjentów z eGFR < 60 ml/min/1,73 m².

Wśród chorych z IA i uszkodzeniem nerek zdefiniowanym jako eGFR < 60 ml/min/1,73 m² w dniu EOT odpowiedź kliniczną, mykologiczną i radiologiczną w ocenie DRC uzyskano u, odpowiednio, 55,0%, 35,0% i 15,0% chorych. Wyniki oceny lokalnej wskazywały na wyższe odsetki powodzenia terapii w zakresie każdego z komponentów odpowiedzi (odpowiednio 60,0%, 50,0% i 35,0%). W podgrupie pacjentów, którzy nie spełnili zaktualizowanego kryterium uszkodzenia nerek w dniu EOT odpowiedź kliniczną, mykologiczną i radiologiczną w ocenie DRC uzyskano (w każdym przypadku) u 66,7% chorych, a w ocenie badacza – u, odpowiednio, 75,0%, 66,7% i 50,0% chorych.

Bezpieczeństwo

Zdarzenia niepożądane (AEs)

Co najmniej jedno zdarzenie niepożądane (TEAE) wystąpiło u 94,6% analizowanych pacjentów z IA i uszkodzeniem nerek wg wyjściowej definicji (CrCl < 50 ml/min), a ciężkie AEs – u 75,7% osób w tej grupie. Najczęściej zgłaszanymi AEs były wymioty (32,4%) oraz nudności, biegunka i gorączka (u 27,0% chorych każde).

Izawukonazol w leczeniu mukormykozy – badanie *VITAL* (*Marty 2016*)

Skuteczność i bezpieczeństwo izawukonazolu (ISA) w leczeniu mukormykozy poddano ocenie w jednoramiennym badaniu klinicznym *VITAL*. Wśród 37 włączonych pacjentów uwzględniono 32 chorych z potwierdzoną i 5 – z prawdopodobną mukormykozą. Skuteczność i bezpieczeństwo izawukonazolu analizowano w całej analizowanej populacji chorych z mukormykozą (n = 37) oraz w 3 podgrupach pacjentów: leczonych w I linii (n = 21), opornych na wcześniejsze leczenie przeciwgrzybicze (n = 11) oraz nietolerujących wcześniejszego leczenia przeciwgrzybiczego (n = 5). W podgrupie chorych leczonych w I linii przeprowadzono porównanie izawukonazolu do amfoterycyny B (analiza kliniczno-kontrolna, grupa kontrolna dopasowana z rejestru FungiScope; n = 21 vs 33).

Skuteczność kliniczna

Śmiertelność całkowita

W całej populacji chorych z mukormykozą leczonych izawukonazolem śmiertelność całkowita do dnia 42. wyniosła 38%, a do dnia 84. – 43%. W podgrupach chorych opornych na wcześniejsze leczenie i pacjentów z nietolerancją wcześniejszego leczenia przeciwgrzybiczego śmiertelność ta była taka sama w obu analizowanych punktach czasowych, odpowiednio 45% i 40%. Wśród chorych otrzymujących ISA

w I linii śmiertelność całkowita wyniosła, odpowiednio 33% i 43% do dnia 48. i 84. W analizie porównawczej (kliniczno-kontrolnej, z dopasowaniem grup), przeprowadzonej w subpopulacji chorych leczonych w I linii, surowy, jak i ważony współczynnik śmiertelności w dniu 48. był porównywalny u chorych leczonych izawukonazolem i amfoterycyną B; odpowiednio 33% vs 39%, $p = 0,775$ oraz 33% vs 41%, $p = 0,595$. Całkowita przeżywalność do dnia 84. wyniosła 57% wśród leczonych izawukonazolem i 50% wśród chorych leczonych amfoterycyną B i nie różniło się istotnie między tymi terapiami: HR = 0,831 (95% CI: 0,367; 1,882), $p = 0,653$.

Odpowiedź na leczenie

W całej populacji chorych z mukormykozą leczonych izawukonazolem powodzenie leczenia (tj. odpowiedź całkowitą lub częściową w ocenie DRC) uzyskano w przypadku 11%, 19% i 31% pacjentów, odpowiednio w dniu 42., 84. i EOT. W podgrupie chorych opornych na wcześniejsze leczenie przeciwgrzybicze powodzenie leczenia w kolejnych punktach czasowych uzyskano u, odpowiednio, 9%, 36% i 36% pacjentów; a w przypadku chorych z nietolerancją wcześniejszego leczenia – u 0%, 20% i 20% pacjentów. Wśród chorych leczonych w I linii analizowany wskaźnik skuteczności wyniósł, odpowiednio, 14%, 10% i 32%.

Dodatkowo w całej populacji chorych z mukormykozą leczonych izawukonazolem stabilizację choroby w ocenie DRC stwierdzono w przypadku 43%, 30% i 29% chorych, odpowiednio w dniu 42., 84. i EOT. W podgrupie chorych opornych na wcześniejsze leczenie przeciwgrzybicze stabilizację choroby uzyskano u, odpowiednio, 36%, 0% i 18% pacjentów; a w przypadku chorych z nietolerancją wcześniejszego leczenia – u 60%, 40% i 40% pacjentów. Wśród chorych leczonych w I linii odsetki pacjentów ze

stabilizacją choroby wyniosły, odpowiednio, 43%, 43% i 32%.

W całej populacji chorych z mukormykozą leczonych izawukonazolem do progresji choroby w ocenie DRC doszło u 3%, 3% i 40% pacjentów, odpowiednio w dniu 42., 84. i EOT. W podgrupie chorych opornych na wcześniejsze leczenie przeciwgrzybicze progresja mukormykozy nastąpiła w przypadku, odpowiednio, 0%, 9% i 45% pacjentów; a w przypadku chorych z nietolerancją wcześniejszego leczenia – u 0%, 0% i 40% pacjentów. Wśród chorych leczonych w I linii odsetki pacjentów, u których doszło do progresji wyniosły, odpowiednio, 5%, 0% i 37%.

W całej populacji chorych z mukormykozą leczonych izawukonazolem odpowiedź kliniczną, mykologiczną i radiologiczną w ocenie DRC w dniu EOT stwierdzono u, odpowiednio, 45%, 34% i 18% pacjentów. W podgrupie chorych opornych na wcześniejsze leczenie przeciwgrzybicze wymienione komponenty odpowiedzi uzyskano u 22%, 36% i 20%; a w przypadku chorych z nietolerancją wcześniejszego leczenia – u 50%, 40% i 20% pacjentów. Wśród chorych leczonych w I linii odsetki pacjentów, u których stwierdzono odpowiedź kliniczną, mykologiczną i radiologiczną w dniu EOT wyniosły, odpowiednio, 56%, 32% i 17%.

Wśród chorych z mieszaną IFD leczonych izawukonazolem w dniu zakończenia leczenia odpowiedź kliniczną, mykologiczną i radiologiczną w ocenie DRC uzyskano u, odpowiednio, 38,5%, 14,3% i 7,7% pacjentów. Ocena lokalna wskazywała na ogół na wyższą skuteczność izawukonazolu w tej grupie chorych, niż ocena DRC.

Bezpieczeństwo

Zdarzenia niepożądane (AEs)

Zdarzenia niepożądane odnotowano w przypadku 95% pacjentów z mukormykozą uwzględnionych w badaniu VITAL. W podgrupach pacjentów opornych na leczenie, nietolerujących wcześniejszego leczenia i leczonych w I linii AEs wystąpiły u, odpowiednio, 91%, 100% i 95% chorych. W całej populacji chorych z mukormykozą do najczęściej odnotowanych TEAEs należały wymioty (32%) oraz biegunka, nudności i gorączka (po 27%). U chorych opornych na wcześniejsze leczenie najczęściej zgłaszano nudności, wymioty i obrzęk obwodowy (odpowiednio 55%, 45% i 36%), natomiast w podgrupie pacjentów z nietolerancją wcześniejszego leczenia przeciwgrzybiczego – gorączkę i biegunkę (po 40%). W podgrupie pacjentów otrzymujących izawukonazol w I linii najczęściej występowały wymioty (29%), gorączka (29%) i biegunka (24%). Podwyższoną aktywność enzymów wątrobowych stwierdzano u < 10% chorych.

Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs)

Ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano w przypadku 75,7% pacjentów z mukormykozą uwzględnionych w badaniu VITAL. W podgrupach pacjentów opornych na leczenie, nietolerujących wcześniejszego leczenia i leczonych w I linii SAEs wystąpiły u, odpowiednio, 72,7%, 60,0% i 81,0% chorych. W całej populacji z mukormykozą najczęstszymi SAEs były zapalenie płuc i wstrząs septyczny (po 8,1% chorych; n = 3). W podgrupie chorych z nietolerancją wcześniejszego leczenia najczęściej notowanym SAEs była gorączka (18,2%; n = 2), a u pacjentów opornych na wcześniejszą terapię – wstrząs septyczny, zachyłkowe zapalenie płuc i choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (po

40%; n = 2). W podgrupie leczonej izawukonazolem w I linii najczęściej zgłaszanymi SAEs były nagłe zatrzymanie krążenia i oddechu, ból brzucha i biegunka (po 9,5% pacjentów; n = 2). Większość raportowanych SAEs wystąpiła u pojedynczych chorych, a profil zgłaszanych SAEs nie wykazywał wzorca wskazującego na uszkodzenie jakiegokolwiek określonego narządu.

Nieprawidłowości w elektrokardiogramie

We włączonej do analizy publikacji *Marty 2016* dostępne były wyniki oceny bezpieczeństwa w zakresie zmian parametrów elektrokardiograficznych, przeprowadzonej w całej populacji badania VITAL (N = 146, z czego do oceny zmian w EKG włączono 135 chorych posiadających odpowiednie pomiary wyjściowe i w okresie obserwacji). Zgodnie z wynikami oceny centralnej średnie zmiany względem wartości wyjściowych w zakresie częstości serca, PR, RR, QRS, Qt, QTcB oraz QTcF były niewielkie, zarówno wśród pacjentów z, jak i bez uszkodzenia nerek. W momencie EOT u żadnego z pacjentów nie stwierdzono odcinka QT < 300 ms lub > 480 ms, a wydłużenie QTcF o > 30 ms obserwowano u < 10% pacjentów. U 23,7% chorych doszło jednak do skrócenia QTcF o > 30 ms. W trakcie okresu obserwacji u żadnego z pacjentów nie stwierdzono odcinka QT < 300 ms, a QT > 450 ms stwierdzono u 2 (1,4%) chorych, natomiast wydłużenie QTcF o > 30 ms i o > 60 ms stwierdzono u, odpowiednio, 25,2% i 4,4% chorych. Nie zaobserwowano znaczących różnic pomiędzy pacjentami z i bez uszkodzenia nerek. Zgodnie z wynikami oceny lokalnej zmian z normalnego elektrokardiogramu na elektrokardiogram z istotnymi klinicznie nieprawidłowościami odnotowano w przypadku 3 (4,8%) pacjentów w momencie EOT i 4 (6,3%) chorych – w ocenie uwzględniającej wyniki z całego okresu obserwacji. U jednego dodatkowego pacjenta (1,7%)

wyniki oceny EKG wskazywały na wyjściową obecność nieprawidłowości, a w momencie EOT nieprawidłowości te były już klinicznie istotne. U żadnego z chorych nie stwierdzono utrwalonych komorowych zaburzeń rytmu serca.

Izawukonazol w leczeniu mieszanych IFD z udziałem aspergilozy i/lub mukormykozy – badanie VITAL (Marty 2018)

Skuteczność i bezpieczeństwo izawukonazolu (ISA) w leczeniu mieszanych IFD poddano ocenie w jednoramiennym badaniu klinicznym VITAL (populacja wyodrębniona *post-hoc*). Do badania włączono 15 pacjentów z mieszаныmi IFD, z czego u 13 (86,7%) stwierdzono zakażenie grzybem z rodzaju *Aspergillus* i/lub z rzędu *Mucorales* (w tym 11 chorych z inwazyjną aspergilozą i 8 – z mukormykozą; u 6 pacjentów stwierdzono współwystępowanie zakażeń grzybami *Aspergillus* i *Mucorales*). W większości (n = 10; 66,7%) analizowani pacjenci byli oporni na wcześniej zastosowane leczenie przeciwgrzybicze; pozostali otrzymali leczenie izawukonazolem w I linii.

Skuteczność kliniczna

Śmiertelność całkowita

Wśród chorych z mieszаныmi IFD analizowanych w badaniu VITAL śmiertelność całkowita wyniosła 13,3% w dniu 42. i 26,7% w dniu 84. W podgrupie 8 pacjentów z rozpoznaniem mieszanej IFD obejmującej zakażenie grzybami z rzędu *Mucorales* śmiertelność całkowita wyniosła 25% do dnia 42. i 38% do dnia 84. W okresie 180 dni od rozpoczęcia leczenia w grupie chorych ze współzakażeniem *Aspergillus*, jak i zakażonych wyłącznie innymi grzybami, mediana całkowitego przeżycia nie została osiągnięta.

Odpowiedź na leczenie

W całej populacji chorych z mieszаныmi IFD leczonych izawukonazolem powodzenie leczenia (tj. odpowiedź całkowitą lub częściową w ocenie DRC) uzyskano w przypadku 13,3%, 13,3% i 14,3% pacjentów, odpowiednio w dniu 42., 84. i EOT. W podgrupie chorych ze współzakażeniem *Aspergillus* sukces terapeutyczny w kolejnych punktach czasowych uzyskano u, odpowiednio, 9,1%, 9,1% i 0% pacjentów.

Dodatkowo w całej analizowanej populacji pacjentów z mieszаныmi IFD stabilizację choroby w ocenie DRC stwierdzono w przypadku 46,7%, 40,0% i 35,7% chorych, odpowiednio w dniu 42., 84. i EOT. W podgrupie chorych ze współzakażeniem *Aspergillus* stabilizację choroby obserwowano u, odpowiednio, 54,5%, 45,5% i 40,0% pacjentów.

W całej populacji chorych z mieszаныmi IFD leczonych izawukonazolem do progresji choroby w ocenie DRC doszło u 6,7%, 0% i 50,0% pacjentów, odpowiednio w dniu 42., 84. i EOT. W podgrupie chorych ze współzakażeniem *Aspergillus* progresja IFD nastąpiła w przypadku 9,1%, 0 i 60,0% osób.

Bezpieczeństwo

Zdarzenia niepożądane (AEs)

Zdarzenia niepożądane odnotowano u wszystkich pacjentów z mieszаныmi IFD uwzględnionych w badaniu VITAL. Ciężkie AEs zgłoszono w przypadku 80% chorych. U 13,3% pacjentów AEs doprowadziły do przerwania terapii ISA. W podgrupie chorych z zakażeniem *Aspergillus* ciężkie AEs wystąpiły u 81,9% pacjentów, a do przerwania leczenia z powodu AE doszło u 18,2%. Najczęściej zgłaszanymi AEs były ból

głowy, półpasiec, hipoalbuminemia i gorączka (wszystkie wymienione u 26,7% chorych).

Izawukonazol w leczeniu inwazyjnej aspergilozy i/lub mukormykozy – analizy *post-hoc* w łącznych populacjach badań *SECURE* i *VITAL*, w podgrupach zdefiniowanych wg umiejscowienia IFD – analizy *Durand 2021* i *Schwartz 2020*

Ponadto w analizie klinicznej uwzględniono 2 dodatkowe, opublikowane analizy retrospektywne, przeprowadzone w łącznych populacjach badań *SECURE* i *VITAL* w podgrupach chorych zdefiniowanych *post-hoc*, według umiejscowienia IFD, wśród których większość stanowili pacjenci z zakażeniem grzybami *Aspergillus* i/lub *Mucorales*: *Durand 2021* (chorzy z inwazyjną grzybicą zatok przynosowych, leczonych w badaniu *SECURE* lub *VITAL*) i *Schwartz 2020* (chorzy z inwazyjną grzybicą z zajęciem OUN, leczeni w badaniu *SECURE* lub *VITAL* lub w ramach programu kontrolowanego dostępu do leku). W wymienionych pracach ocenie poddano wyłącznie skuteczność leczenia izawukonazolem: przeżycie całkowite i odpowiedź na leczenie.

Skuteczność kliniczna

W populacji pacjentów z inwazyjną grzybicą zatok przynosowych (N = 50, w tym 88% chorych z zakażeniem *Aspergillus* i/lub *Mucorales*, 34% chorych z opornością lub nietolerancją wcześniejszego leczenia) przeżycie całkowite wyniosło 82% w dniu 42. i 70% w dniu 84. W podgrupie chorych z opornością/nietolerancją wcześniejszego leczenia wskaźnik OS w dniach 42. i 84. wyniósł, odpowiednio, 76% i 65%. U chorych z inwazyjną aspergilozą zatok przynosowych OS w dniach 42. i 84. wyniosło 95% i 86%; u chorych z mukormykozą zatok przynosowych

– odpowiednio 59% i 53%; a u pacjentów z zakażeniami mieszanymi *Mucorales* + *Aspergillus* – 75% w obu okresach obserwacji. Odpowiedź na leczenie ogółem (powodzenie leczenia) w dniu EOT stwierdzono u 31,9% chorych, a u 29,8% doszło do stabilizacji choroby. Odpowiedź kliniczną w dniu EOT uzyskano u 60,0% chorych, w tym u 61,3% pacjentów z opornością/nietolerancją wcześniejszego leczenia.

W populacji pacjentów z inwazyjną grzybicą z zajęciem ośrodkowego układu nerwowego (N = 36, w tym 61,1% chorych z zakażeniem *Aspergillus* i/lub *Mucorales*, 44,4% chorych z opornością lub nietolerancją wcześniejszego leczenia) przeżycie całkowite wyniosło 80,6% w dniu 42., 69,4% w dniu 84. oraz 61,6% do dnia 183. W podgrupach pacjentów opornych na wcześniejsze leczenie, nietolerujących wcześniejszego leczenia lub wykazujących zarówno oporność jak i nietolerancję wcześniejszego leczenia przeciwgrzybiczego wskaźnik OS wynosił, odpowiednio, 90,9%, 100% i 100% w dniu 42. oraz 81,8%, 100% i 100% w dniu 84. U chorych z inwazyjną aspergilozą z zajęciem OUN OS w dniach 42. i 84. wyniosło 87,5% i 62,5%; u chorych z mukormykozą z zajęciem OUN – 63,6% w obu okresach obserwacji; a u pacjentów z zakażeniami mieszanymi *Aspergillus* +/- *Mucorales* – 66,7% i 33,3%. Odpowiedź na leczenie ogółem (powodzenie leczenia) w dniu EOT stwierdzono u 36,1% chorych, a u 16,7% doszło do stabilizacji choroby. Odpowiedź kliniczną w dniu EOT uzyskano u 58,3% chorych, w tym u 68,8% pacjentów z opornością/nietolerancją wcześniejszego leczenia.

Izawukonazol vs lipidowe postacie amfoterycyny B – porównanie pośrednie (metaanaliza sieciowa NMA)

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania badań pierwotnych, zidentyfikowano łącznie 3 badania klinicznych, które pozwoliły na przeprowadzenie metaanalizy sieciowej, w ramach której możliwe było porównanie izawukonazolu (ISA) z amfoterycyną w postaci liposomalnej, poprzez łańcuch obejmujący worykonazol oraz konwencjonalną amfoterycynę B: *SECURE* (publikacja *Maertens 2016*), *GCAS* (publikacje *Herbrecht 2002* oraz *Herbrecht 2015*) i *Leenders 1998*. Wszystkie uwzględnione badania były wielośrodkowymi próbami klinicznymi z randomizacją, z podwójnym zaślepieniem w badaniu *SECURE* oraz bez zaślepienia w pozostałych badaniach. Badania charakteryzowały się bardzo dobrą lub dobrą jakością.

W każdym z rozpatrywanych badań włączono chorych z inwazyjną chorobą grzybiczą, przy czym w badaniu *GCAS* uwzględniono jedynie chorych z aspergilozą, a w *SECURE* z aspergilożą lub innymi grzybami strzępkowymi. Badania *SECURE* oraz *GCAS* były dużymi badaniami klinicznymi, obejmującymi kilkaset pacjentów – po 258 w obu grupach badania *SECURE*, oraz 179 w grupie VOR i 164 w grupie AmB badania *GCAS*. W porównaniu z tymi badaniami, próba *Leenders 1998* obejmowała bardzo małą populację pacjentów – ogółem wyniki skuteczności klinicznej podano dla 66 chorych, 34 w grupie I-AmB oraz 32 w grupie AmB. Charakterystyki pacjentów uwzględnionych w badaniach były zbliżone. Ze względu na ograniczenia danych nie było możliwe przeprowadzenie pośredniej oceny bezpieczeństwa.

Skuteczność kliniczna

Śmiertelność całkowita - zgon z jakiegokolwiek przyczyny

W ramach oceny ryzyka zgonu z jakiegokolwiek przyczyny przeprowadzono obliczenia w 3 wariantach (podstawowym oraz dwie analizy wrażliwości), wyróżnionych względem ocenianej populacji chorych. W żadnym z przeprowadzonych wariantów nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ISA a L-AmB 5 w częstotliwości zgonów:

- populacja chorych z potwierdzoną/prawdopodobną aspergilozą (wariant podstawowy): OR = 0,83 (95% CrI: 0,22; 3,27);
- populacja chorych z potwierdzoną/prawdopodobną inwazyjną chorobą grzybiczą (analiza wrażliwości 1): OR = 0,85 (95% CrI: 0,11; 6,69);
- populacja chorych z potwierdzoną/prawdopodobną/możliwą inwazyjną chorobą grzybiczą (analiza wrażliwości 2): OR = 1,07 (95% CrI: 0,31; 3,88)

Odpowiedź na leczenie

Ocenę odpowiedzi na leczenie prowadzono ogólnie w populacji pacjentów z potwierdzoną lub prawdopodobną inwazyjną chorobą grzybiczą. Wśród tych pacjentów, nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w szansie uzyskania odpowiedzi na leczenie podczas terapii izawukonazolem w porównaniu do liposomalnej amfoterycyny B: OR = 1,33 (95% CrI: 0,37; 4,74).

Badania prowadzone w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej

Skuteczność kliniczna

Śmiertelność

Ogółem wskaźniki częstości zgonów wskazywały na brak różnic między terapią izawukonazolem i worykonazolem. W badaniu *Stull 2019* odnotowano w grupie ISA częstość zgonów ogółem 27,3%, w grupie AmB 12,5%, a w grupie VOR 45,0% - nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy tymi grupami w ryzyku wystąpienia zgonu. Częstość zgonów w badaniu *Zurl 2020* wynosiła 34% (leczenie izawukonazolem). W badaniu *Cheng 2020* częstość zgonów w czasie 6 tygodni wyniosła w grupie ISA 42,9%, a w grupie VOR 34,4%. Wskaźniki te w okresie 12 tygodni wynosiły odpowiednio 50,0% i 40,6%. Częstość zgonów w podgrupie pacjentów, która zakończyła leczenie bez zmiany leku, wynosiła po 6 tygodniach 55% w grupie ISA oraz 45,0% w grupie VOR, a po 12 tygodniach 55,0% w grupie ISA i 50,0% w grupie VOR.

Częstość zgonów związanych z chorobą grzybiczą opisano w badaniu *Zurl 2020*, wyniosła ona 9% (3/32 pacjentów).

Odpowiedź na leczenie

W badaniu *Cheng 2020* częstość powodzenia terapii wyniosła po 6 tygodniach 32,1% w grupie ISA i 37,5% w grupie VOR, a po 12 tygodniach 46,4% w grupie ISA i 50,0% w grupie VOR. W podgrupie pacjentów która ukończyła leczenie pierwotnie zastosowanym preparatem, częstość powodzenia terapii wyniosła po 6 tygodniach 35,0% w grupie ISA i w grupie VOR,

a po 12 tygodniach 40,0% w grupie ISA i 45,0% w grupie VOR.

W badaniu *Zurl 2020* pełną odpowiedź kliniczną osiągnięto po 18 (60%) kursach terapii izawukonazolem, a odpowiedź częściową po 8 (27%) kursach tej terapii. Choroba stabilna: utrzymywała się w 1 (3%) przypadku kursu terapii izawukonazolem.

Dane o hospitalizacji

Długość pierwotnej hospitalizacji wynosiła przeciętnie (mediana) 21 dni w grupie ISA, 42 dni w grupie VOR oraz 32 dni w grupie AmB. Częstość użycia wentylacji mechanicznej wyniosła 32% w grupie ISA, 45% w grupie VOR oraz 13% w grupie AmB. Częstość przyjęć do oddziału intensywnej terapii wyniosła 55% w grupie ISA, 55% w grupie VOR oraz 46% w grupie AmB. W żadnym z porównań pomiędzy tymi grupami nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic.

Bezpieczeństwo

W badaniu *Cheng 2020* zdarzenia niepożądane, które prowadziły do zakończenia stosowania przypisanej terapii raportowano rzadziej wśród pacjentów otrzymujących izawukonazol w porównaniu do worykonazolu (4% vs 22%), różnice nie były jednak statystycznie istotne, $p = 0,08$. Wśród chorych otrzymujących worykonazol, u 4 raportowano ostre uszkodzenie wątroby, u 2 pacjentów wystąpiły zmiany stanu psychicznego, a u jednego – stan ogólnego rozbitcia. Autorzy nie przedstawili szczegółowego powodu przerwania leczenia izawukonazolem u jednego pacjenta, u którego nastąpiło ono w wyniku AE.

W badaniu *Stull 2019* u żadnego z chorych otrzymujących izawukonazol nie raportowano redukcji dawki leczenia. Redukcja dawki

leczenia była wymagana u jednego (3,2%) chorego leczonego worykonazolem, jednak nie odnaleziono informacji, czy było to wynikiem wystąpienia zdarzenia niepożądanego czy brakiem oczekiwanej skuteczności. Również u jednego (3,2%) chorego otrzymującego AmB konieczna była redukcja dawki, z powodu niewydolności nerek.

W grupie otrzymującej izawukonazol u jednego z pacjentów dokonano zmiany leczenia na worykonazol z powodu podwyższonych enzymów wątrobowych. Całkowite zakończenie leczenia było wymagane u trzech pacjentów, po 1 (3,2%) w grupach ISA, VOR oraz AmB.

W publikacji *Zurl 2020* odnaleziono informacje o zdarzeniach niepożądanych odnotowanych u 18% pacjentów leczonych izawukonazolem. Były to w dwóch przypadkach podwyższone enzymy wątrobowe, a także po jednym przypadku: anafilaksji (włączając duszności i rumień uogólniony [*generalized erythema*]), leukopenii (liczba leukocytów 1,52 g/l), parestezji, oraz rumienia i podwyższonych enzymów wątrobowych (ostatnie dwa AEs raportowane u tego samego pacjenta). Autorzy zaznaczają, że chorzy otrzymujący izawukonazol przeciw inwazyjnemu zakażeniu grzybicznemu przyjmowali jednocześnie terapię w leczeniu choroby podstawowej.

Wnioski

Inwazyjna aspergiloza oraz mukormykoza są bardzo rzadkimi, zagrażającymi życiu infekcjami grzybiczymi, rozpoznawanymi zazwyczaj u chorych z obniżoną odpornością, m.in. pacjentów z przewlekłą neutropenią związaną z chemioterapią przeciwnowotworową, przebyłym przeszczepieniem macierzystych komórek

krwiotwórczych, poddawanych leczeniu immunosupresyjnemu, z zaawansowanym zakażeniem HIV lub wymagających leczenia wysokimi dawkami kortykosteroidów. Stan kliniczny, choroba podstawowa, schorzenia współistniejące, szeroki wachlarz stosowanego leczenia towarzyszącego i interakcje lekowe oraz toksyczności często ograniczają skuteczność i możliwości zastosowania antybiotyków przeciwgrzybiczych. Izawukonazol jest pochodną triazolu o szerokim spektrum działania i bardzo dobrej biodostępności, mogącym być zamiennie stosowanym w formie dożylniej i doustnej. Jest to szczególnie korzystne, gdyż umożliwia ambulatoryjną kontynuację leczenia, przy jednoczesnym zachowaniu jego pełnej skuteczności. Dodatkowo lek ten może być bezpiecznie podany chorym z zaburzeniami czynności nerek (w tym pacjentom ze schyłkową niewydolnością nerek) oraz chorym z zaburzeniami czynności wątroby (klasa A i B w skali Childa-Pugha), gdyż nie wymaga dostosowania dawkowania w tych populacjach chorych. Izawukonazol stosowany u chorych z inwazyjną aspergilozą jest nie mniej skutecznym lekiem od worykonazolu, ale charakteryzującym się jednocześnie lepszym profilem bezpieczeństwa – obserwowano między innymi zmniejszenie ryzyka zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z prowadzonym leczeniem czy zdarzeń prowadzących do przerwania leczenia, a także zdarzeń niepożądanych związanych z wątrobą, narządem wzroku czy skórnych zdarzeń niepożądanych. Nie wykazano natomiast różnic w skuteczności klinicznej w porównaniu pośrednim z lipidowymi postaciami amfoterycyny B, zatem izawukonazol możliwy także do zastosowania doustnego stanowi alternatywę terapeutyczną u pacjentów z inwazyjną aspergilozą, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane. W populacji chorych na mukormykozę, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane, zatem o silnie niezaspokojonych potrzebach, stanowi

jedyną opcję terapeutyczną. Objęcie refundacją izawukonazolu, antybiotyku przeciwgrzybiczego o szerokim spektrum terapeutycznym, korzystnym profilu bezpieczeństwa oraz możliwie ograniczonym ryzyku interakcji lekowych, stanowi odpowiedź na silne niezaspokojone potrzeby pacjentów.

**ANALIZA
KLINICZNA**

AE

1 Cel opracowania

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego Cresemba, zawierającego substancję czynną izawukonazol (ISA), we wskazaniach zawierających się we wskazaniu rejestracyjnym, tj. u dorosłych osób w leczeniu:

- inwazyjnej aspergilozy (IA) u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz
- mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane.

Lek Cresemba ma statusu leku sierocego w UE nadany w 2014 roku (*EMA 2014a, EMA 2014b*) i status ten został podtrzymany po pozytywnej decyzji rejestracyjnej (*EMA 2015a, EMA 2015b*).

2 Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami Evidence Based Medicine (EBM). Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (*AOTMiT 2016*), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (*MZ 08/01/2021*) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, wersja 6.1 (*Higgins 2020*).

Charakterystyki każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, przedstawiono zarówno w poszczególnych rozdziałach, jak i w załączniku do niniejszego dokumentu, w postaci sumarycznej.

2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych

Wyszukiwanie oraz analiza streszczeń, tytułów, a następnie pełnych tekstów publikacji pod kątem spełniania kryteriów włączenia do analizy przeprowadzone zostały przez dwie niezależnie pracujące osoby

(M.R., Ł.K.) w oparciu o szczegółowy protokół. W razie wystąpienia niezgodności, rozwiązywano je z udziałem trzeciego badacza (M.K.) do uzyskania konsensusu.

2.1.1 Źródła danych pierwotnych

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT, stosując poniżej opisane strategie, przeszukano następujące bazy informacji medycznych:

- MEDLINE przez PubMed,
- EmBase przez Elsevier,
- The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL).

Korzystano także z bibliografii odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Nawiązano kontakt z producentem ocenianego leku celem identyfikacji nieopublikowanych badań, dokonano przeglądu rejestrów badań klinicznych (*National Institutes of Health – clinicaltrials.gov; EU Clinical Trials Register – clinicaltrialsregister.eu*).

Przeszukano również abstrakty z doniesień konferencyjnych następujących towarzystw naukowych (wyszukiwanie do 30 września 2021 r.):

- IDWeek: 2016-2020 r.;
- Trends in Medical Mycology: 2017 oraz 2019 r.;
- European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: 2016-2020 r.;
- Advances Against Aspergillosis: 2016 oraz 2018 r.;
- Advances Against Aspergillosis and Mucormycosis: 2020 r.

2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych

Strategię wyszukiwania opracowano w procesie iteracyjnym, uwzględniając liczbę trafień oraz czułość i swoistość wyszukiwania, analizując w tym celu m.in. wyniki i piśmiennictwo odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Deskryptory i słowa kluczowe służyły do zawężenia obszaru wyszukiwania, czyli otrzymania jak najbardziej odpowiedniego zakresu odpowiedzi. Nie definiowano w strategii wyszukiwania poszukiwanych punktów końcowych, a zatem objęła ona wszystkie potencjalne efekty leczenia i zdarzenia niepożądane.

Strategia objęła wyszukiwaniem wszystkie rodzaje badań dotyczących ocenianej technologii medycznej, tj. wtórne i pierwotne, w tym zarówno badania z randomizacją, jak i próby kliniczne bez randomizacji, w tym bez grupy kontrolnej, pragmatyczne i opisy rejestrów (celem poszerzenia oceny skuteczności i bezpieczeństwa). Dodatkowo strategia objęła także worykonazol oraz równe postacie amfoterycyny B, celem stworzenia sieci porównania pośredniego (w tym przypadku jednak zastosowano ograniczenie na typ badania).

W strategii wyszukiwania nie zastosowano ograniczeń czasowych i językowych.

W tabelach poniżej przedstawiono strategie wyszukiwania implementowane w poszczególnych bazach informacji medycznych obejmujących pierwotne badania kliniczne oraz wtórne opracowania. Liczbę trafień w przypadku poszczególnej kwerendy przedstawiono w załączniku do niniejszego raportu.

Tabela 1. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.

| Nr | Kwerendy |
|----|--|
| 1 | isavuconazole[nm] OR isavuconazole[all] |
| 2 | aspergillus[mh] OR aspergillus[all] OR aspergillosis[mh] OR aspergillosis[all] |
| 3 | invasive[all] OR pulmonary[all] |
| 4 | #2 AND #3 |
| 5 | invasive pulmonary aspergillosis[mh] |
| 6 | #4 OR #5 |
| 7 | mucorales[mh] OR mucorales[all] OR mucormycosis[mh] OR mucormycosis[all] |
| 8 | #6 OR #7 |
| 9 | #1 AND #8 |
| 10 | voriconazole[mh] OR voriconazole[all] |
| 11 | amphotericin B[mh] OR "amphotericin B"[all] |
| 12 | #6 AND #10 AND #11 |
| 13 | liposomal[all] OR lipid[all] |
| 14 | #11 AND #13 |
| 15 | liposomal amphotericin B[nm] |
| 16 | #14 OR #15 |
| 17 | #6 AND #16 |
| 18 | #12 OR #17 |
| 19 | randomized controlled trial[pt] |
| 20 | random allocation[mh] |

Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

| Nr | Kwerendy |
|----|--------------------------|
| 21 | random*[tiab] |
| 22 | controlled[tiab] |
| 23 | #19 OR #20 OR #21 OR #22 |
| 24 | #18 AND #23 |
| 25 | #9 OR #24 |

Tabela 2. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.

| Nr | Kwerendy |
|----|---|
| 1 | (isavuconazole OR 'isavuconazole'/exp) AND [embase]/lim |
| 2 | (aspergillus OR aspergillosis) AND [embase]/lim |
| 3 | (invasive OR pulmonary) AND [embase]/lim |
| 4 | #2 AND #3 |
| 5 | 'invasive aspergillosis'/exp AND [embase]/lim |
| 6 | #4 OR #5 |
| 7 | (mucorales OR mucormycosis) AND [embase]/lim |
| 8 | #6 OR #7 |
| 9 | #1 AND #8 |
| 10 | (voriconazole OR 'voriconazole'/exp) AND [embase]/lim |
| 11 | ('amphotericin b' OR 'amphotericin b'/exp) AND [embase]/lim |
| 12 | #6 AND #10 AND #11 |
| 13 | (liposomal OR lipid) AND [embase]/lim |
| 14 | #11 AND #13 |
| 15 | 'amphotericin b lipid complex'/exp AND [embase]/lim |
| 16 | #14 OR #15 |
| 17 | #6 AND #16 |
| 18 | #12 OR #17 |
| 19 | [randomized controlled trial]/lim AND [embase]/lim |
| 20 | randomization:de AND [embase]/lim |
| 21 | random*:ab,ti AND [embase]/lim |
| 22 | controlled:ab,ti AND [embase]/lim |
| 23 | #19 OR #20 OR #21 OR #22 |
| 24 | #18 AND #23 |
| 25 | #9 OR #24 |

Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

Tabela 3. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.

| Nr | Kwerendy |
|----|--|
| 1 | isavuconazole |
| 2 | aspergillus OR [mh "aspergillus"] OR aspergillosis OR [mh "aspergillosis"] |
| 3 | invasive OR pulmonary |
| 4 | #2 AND #3 |
| 5 | [mh "Invasive Pulmonary Aspergillosis"] |
| 6 | #4 OR #5 |
| 7 | mucorales OR [mh "mucorales"] OR mucormycosis OR [mh "mucormycosis"] |
| 8 | #6 OR #7 |
| 9 | #1 AND #8 |
| 10 | voriconazole in Trials |
| 11 | 'amphotericin b' OR [mh "amphotericin b"] in Trials |
| 12 | #6 AND #10 AND #11 in Trials |
| 13 | liposomal OR lipid in Trials |
| 14 | #11 AND #13 in Trials |
| 15 | "liposomal amphotericin B" in Trials |
| 16 | #14 OR #15 in Trials |
| 17 | #6 AND #16 in Trials |
| 18 | #12 OR #17 in Trials |
| 19 | #9 OR #18 |

Wyszukiwanie przeprowadzono do 29 września 2021 roku.

2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych

Szczegółową dyskusję dotyczącą definicji populacji docelowej i zakres komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*APD Cresemba 2021*). Stosownie do analizowanego pytania klinicznego zastosowano następujące kryteria selekcji publikacji w oparciu o schemat PICOS:

Tabela 4. Kryteria PICOS.

| Parametr | Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia |
|---|---|---|
| Populacja (P. z ang. <i>Population</i>) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dorośli chorzy ▪ Inwazyjna aspergiloza u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Inne inwazyjne choroby grzybicze, przewlekła aspergiloza, grzybnik kropidlakowy (ang. <i>aspergilloma</i>), alergiczna aspergiloza oskrzelowo-płucna (aba, ang. <i>Allergic bronchopulmonary aspergillosis</i>) |

Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

| Parametr | Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia |
|---|---|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Mukormykoza u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane | <ul style="list-style-type: none"> ▪ W przypadku inwazyjnej aspergilozy dopuszczano badania prowadzone w szerszej populacji, tj. bez warunku „niewskazane leczenie worykonazolem”, który jest jedynie ograniczeniem refundacyjnym (zastosowanie izawukonazolu w sytuacji braku możliwości podania worykonazolu), zwłaszcza biorąc pod uwagę, że badanie rejestracyjne umożliwiające wykonanie porównania pośredniego prowadzono w odniesieniu do worykonazolu, bezpośrednie porównanie z worykonazolem pozwalało też potwierdzić korzystniejszy profil bezpieczeństwa ▪ Ze względu na rzadkość schorzenia w przypadku mukormykozy dopuszczano badania prowadzone w szerszej populacji, tj. bez warunku „niewskazane leczenie amfoterycyną B”, poszukując następnie wyników w docelowej populacji ▪ Dopuszczano badania prowadzone wśród chorych na inwazyjną chorobę grzybiczą, poszukując następnie wyników w podgrupach z potwierdzoną lub prawdopodobną grzybicą wywołaną przez dany czynnik etiologiczny |
| Interwencja (I. z ang. <i>Intervention</i>) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Izawukonazol (p.o. lub i.v.) w zalecanym dawkowaniu według Charakterystyki Produktu Leczniczego | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Inne interwencje stosowne w leczeniu inwazyjnych chorób grzybiczych |
| Komparatory (C. z ang. <i>Comparison</i>) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>Inwazyjna aspergiloza u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane</u>: lipidowe postacie amfoterycyny (+/- placebo podawane celem zaślepienia); celem wykonania porównania pośredniego dopuszczano badania RCT w których stosowano worykonazol oraz amfoterycynę B w formułacji konwencjonalnej i lipidowej) umożliwiające utworzenie sieci porównania pośredniego ▪ <u>Mukormykoza u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane</u>: ocena efektywności klinicznej izawukonazolu na podstawie dostępnych badań, biorąc pod uwagę ciężkość stanu klinicznego oraz uwarunkowania rejestracyjne i refundacyjne jedyną opcją terapeutyczną w polskich warunkach jest zastosowanie izawukonazolu rozliczanego w ramach lecznictwa szpitalnego | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Inne interwencje stosowne w leczeniu inwazyjnych chorób grzybiczych ▪ dopuszczano badania jednoramienne, zwłaszcza w przypadku mukormykozy, gdzie wśród pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B są ograniczone skuteczne opcje terapeutyczne |
| Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O. z ang. <i>Outcomes</i>) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Śmiertelność całkowita/częstość zgonów w danym czasie (ang. <i>mortality</i>) ▪ Odpowiedź na leczenie/powodzenie leczenia ▪ Jakość życia | <ul style="list-style-type: none"> ▪ parametry farmakokinetyczne ▪ indeks farmakodynamiczny, zależność ekspozycja-efekt, MIC, itp. |

Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

| Parametr | Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia |
|--|--|---|
| Rodzaj włączonych badań (S. z ang <i>Study design</i>) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bezpieczeństwo ▪ Izawukonazol – badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji (z lub bez grupy kontrolnej), badania pragmatyczne, postmarketingowe lub rejestry chorych opublikowane w formie pełnotekstowych artykułów oraz abstrakty doniesień konferencyjnych, prezentujące dodatkowe dane do badań posiadających pełnotekstowe publikacje. Włączano również publikacje opisujące wyniki zbiorcze z odnalezionych badań spełniających kryteria włączenia i obejmujące w większości pacjentów z zakażeniem <i>Aspergillus</i> i/lub <i>Mucorales</i> sp. ▪ Porównanie pośrednie- badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, opublikowane w formie pełnotekstowych artykułów oraz abstrakty doniesień konferencyjnych, prezentujące dodatkowe dane do badań posiadających pełnotekstowe publikacje. | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Badania na zwierzętach ▪ Opracowania wtórne ▪ Badania <i>in vitro</i> ▪ Serie przypadków ▪ Opisy przypadków ▪ Analizy ekonomiczne ▪ Abstrakty doniesień konferencyjnych do badań innych niż włączone do analizy w formie pełnotekstowej |

Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim lub angielskim. Wyniki wyszukiwania przedstawiono za pomocą diagramu PRISMA (*Liberati 2009, Moher 2009*).

2.1.4 Źródła danych wtórnych

W pierwszej kolejności przeprowadzono wyszukiwanie wiarygodnych opracowań wtórnych, tj. raportów HTA i przeglądów systematycznych. W tym celu przeszukano następujące bazy informacji medycznych zgodnie z wytycznymi AOTMiT:

- Cochrane Library,
 - The Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews),
 - Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews),
 - Health Technology Assessment Database (Technology Assessments);
- Embase;
- MEDLINE przez Pubmed.

2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych

Ponieważ w strategii wyszukiwania badań nie zastosowano słów kluczowych ograniczających wyszukiwanie pod względem rodzaju badania, objęła ona również opracowania wtórne, w związku z czym nie przygotowano osobnej strategii dla takich opracowań.

2.1.6 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych

Do analizy włączano raporty HTA i przeglądy systematyczne (PS) dotyczące oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa izawukonazolu, pod warunkiem, że ich autorzy określili metodykę wyszukiwania (określenie pytania klinicznego, źródeł danych, strategii wyszukiwania, kryteriów włączenia i wykluczenia publikacji) oraz krytycznej oceny wyników oraz ich syntezy (Cook 1997). Celem włączenia tylko aktualnych przeglądów wprowadzono ograniczenie czasowe – uwzględniano tylko opracowania opublikowane w ciągu ostatnich 10 lat.

Jakość przeglądów systematycznych oceniano za pomocą aktualnej skali AMSTAR (skala AMSTAR 2, opisana w publikacji Shea 2017), której szczegółowy opis przedstawiono w załączniku do niniejszej analizy. Opracowania spełniające te kryteria analizowano następnie, stosując wytyczne oceny przeglądów systematycznych QUOROM (Liberati 2009, Moher 2009).

2.2 Ocena bezpieczeństwa

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) i amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA). Szczegółową porównawczą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych z randomizacją i równoległą grupą kontrolną. Celem poszerzenia tej oceny, analizowano także badania obserwacyjne oraz opisy rejestrów chorych i analiz postmarketingowych, które oceniały izawukonazol w populacji chorych z inwazyjną aspergilozą lub mukormykozą. Uwzględniono także dane z odnalezionych opracowań wtórnych.

2.3 Analiza jakościowa oraz ilościowa wyników

Ekstrakcję i analizę danych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa z badań klinicznych przeprowadzało niezależnie dwóch badaczy (M.R., Ł.K.) za pomocą jednolitego formularza

obejmującego informacje na temat populacji, interwencji i punktów końcowych. W przypadku niezgodności analityków starano się dojść do konsensusu z pomocą trzeciej osoby (M.K.).

2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych

Analizy jakości metodologicznej poszczególnych badań dokonywało dwóch niezależnie pracujących badaczy (M.R., Ł.K.), wątpliwości dyskutowano z udziałem trzeciej osoby (M.K.) do uzyskania konsensusu. We wnioskowaniu uwzględniono to, czy zastosowano poprawnie randomizację, zaślepienie i maskowanie próby oraz czy opisano utratę pacjentów z badania. Oceny dokonywano za pomocą jednolitych formularzy opartych na klasycznej skali Jadad (*Jadad 1996*). Dodatkowo przeprowadzono ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (*bias*) za pomocą narzędzia *Risk of Bias* (ROB2), według wytycznych zamieszczonych w *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, (*Sterne 2019, Higgins 2020*). Obok oceny wiarygodności wewnętrznej analizowano także wiarygodność zewnętrzną. Wiarygodność danych następnie hierarchizowano zgodnie z wytycznymi AOTMiT (*AOTMiT 2016*).

2.5 Analiza statystyczna

W analizie cech dychotomicznych, metodą Mantela-Haenszela obliczano ryzyko względne (RR) lub korzyść względną (RB), a także parametr bezwzględny – różnicę ryzyka (RD). W przypadku uzyskania istotnego statystycznie wyniku, przedstawiano również parametry NNT/NNH. Ze względu na wielokrotne testowanie hipotezy testami dla parametrów względnych i bezwzględnych, w niektórych skrajnych przypadkach możliwe jest wystąpienie różnic w interpretacji statystycznej wyników – dlatego efekt uznawano za istotny jedynie w przypadku, gdy oba te parametry uzyskiwały istotność statystyczną. Dane ciągłe oceniano jako różnice średnich zmian względem wartości wyjściowych (MD). Dane typu czas do zdarzenia oceniano z kolei za pomocą hazardu względnego (HR).

Metaanalizę wyników wykonywano, gdy istniały podobieństwa dotyczące metodyki ocenianych badań, zdefiniowanych w nich populacji, interwencji i punktów końcowych. W miarę możliwości, metaanalizę wykonywano metodą efektów stałych. Heterogeniczność wyników badań włączonych do analizy oceniano za pomocą testu Q Cochrane'a i statystyką I. W przypadku stwierdzenia heterogeniczności ($p < 0,1$) wykonywano obliczenia metodą efektów zmiennych. Wyniki, gdy było to możliwe, analizowano zgodnie z zasadą zgodności z zaplanowanym leczeniem (*intention-to-treat*) (*Higgins 2020*). Wyniki przedstawiano podając w każdym przypadku 95% przedział ufności (95% CI) oraz poziom istotności statystycznej. Wszystkie obliczenia metaanaliz wykonano za pomocą pakietu statystycznego StatsDirect

Statistical Software v. 2.8.0 (StatsDirect Ltd, Altrincham, UK), z wyłączoną opcją dokładnych przedziałów ufności – prezentując wartości zgodne z ogólnie przyjętymi metodami statystycznymi w wytycznych *Cochrane Collaboration (Higgins 2020)*.

Jeżeli oceniane zdarzenia w jednej z grup nie występowały, do wszystkich wartości analizowanej tablicy dodawano liczbę „0,5” – korekta Haldane’a. Metoda Peto w takiej sytuacji była stosowana, gdy ogólnie częstość zdarzeń była mała, co stanowiło o braku dużych różnic w wielkości efektu w grupach eksperymentalnych versus grupy kontrolne (*Bradburn 2007*).

W ramach analizy porównania pośredniego wykonano obliczenia przy użyciu metaanalizy sieciowej. Metaanaliza sieciowa (model *Mixed Treatment Comparison, MTC*) jest uogólnieniem standardowej metaanalizy porównującej dwa elementy (np. interwencję oraz kontrolę), która dodatkowo uwzględnia dane pochodzące z porównań pośrednich, często bardzo rozbudowanych (stąd nazwa, metaanaliza sieciowa). Model ten można wykorzystać do analizy pośredniej, zamiast standardowego porównania pośredniego przez wspólny komparator (metoda Buchera); tworząc rozbudowane zależności pomiędzy dwoma analizowanymi lekami (często zawierające więcej niż jedno wspólne ogniwo, jak w klasycznym porównaniu pośrednim) (*Lu 2004, Hawkins 2009*). W piśmiennictwie wskazywane są następujące zalety tej metody (*Wells 2009*):

- umożliwia porównanie pośrednie więcej niż dwóch różnych interwencji;
- analizy przeprowadzane są na bazie łącznego efektu oszacowanego dla wszystkich włączonych badań, nie dla poszczególnych grup leczenia;
- dzięki kombinacji zarówno pośrednich, jak i bezpośrednich porównań można otrzymać bardziej precyzyjne oszacowanie (węższe przedziały ufności), niż w przypadku porównań opartych wyłącznie na badaniach bezpośrednich;
- metodę MTC można stosować do badań z więcej niż dwoma grupami leczenia (badania o wielu ramionach).

3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano 464 opracowań wtórnych, które były następnie analizowane w postaci tytułów oraz streszczeń w celu identyfikacji przeglądów systematycznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo izawukonazolu stosowanego u dorosłych pacjentów z inwazyjną aspergilozą lub mukormykozą. W wyniku tej oceny wyselekcjonowano 38 rekordów, które następnie analizowano w postaci pełnotekstowej. Na podstawie oceny pełnych tekstów publikacji do niniejszego raportu włączono 14 przeglądów systematycznych: 1 z metaanalizą (*Herbrecht 2018*), 1 będący raportem HTA (*CADTH 2019*) i 10 bez metaanalizy (*Chitasombat 2015, Jović 2019, Kovanda 2016, Murrell 2017, Pettit 2015, Riley 2016, Ruhnke 2020, Shirley 2016, Walker 2016 i Wilby 2018*). Dodatkowo odnaleziono także przeglądy systematyczne *Livermore 2012 i Pasqualotto 2010*, które wspomniano w niniejszym opisie, ale nie przedstawiono ich w sposób szczegółowy, gdyż wymieniono w nich tylko badanie *SECURE* jako próbę rekrutującą chorych, bez podawania jakichkolwiek jej wyników. Przyczyny wykluczenia pozostałych opracowań przedstawiono w załączniku do niniejszej analizy.

Odnaleziono tylko 1 przegląd systematyczny, w którym za pomocą metaanalizy sieciowej porównano ISA z innymi istotnymi lekami stosowanymi u pacjentów z inwazyjną aspergilozą. W przeglądzie *Herbrecht 2018* uwzględniono jedno badanie dotyczące ISA w populacji chorych z IA, czyli badanie *SECURE*. Bazując na wynikach tej próby w populacji mITT wykazano brak istotnych różnic między izawukonazolem, a worykonazolem pod względem śmiertelności z jakiegokolwiek powodu do 84. dnia badania (odpowiednio 30% vs 37%), jak i uzyskiwania ogólnej odpowiedzi na leczenie w momencie EOT (35% vs 36%). Wyniki te potwierdziła przeprowadzona metaanaliza sieciowa, w której dla porównania VOR vs ISA u chorych z udowodnioną lub prawdopodobną IA iloraz szans dla śmiertelności z jakiegokolwiek powodu wyniósł 0,32 (95% CrI: -0,19; 0,84), a dla ogólnej odpowiedzi na leczenie 0,06 (95% CrI: -0,43; 0,57). Podobnie nieznamiennie wyniki odnotowano także dla zestawienia L-AmB 3-5 mg/kg vs ISA, odpowiednio OR = 0,18 (95% CrI: -1,17; 1,52) i OR = -0,99 (95% CrI: -2,21; 0,29). Z kolei dla porównania AmB vs ISA wyniki były istotne na korzyść ISA w przypadku oceny odpowiedzi, odpowiednio OR = 1,00 (95% CrI: 0,26; 1,74) i OR = -1,39 (95% CrI: -2,21; -0,63). Wszystkie te wnioski potwierdziła analiza wrażliwości metaanalizy sieciowej w populacji chorych z udowodnioną, prawdopodobną lub możliwą IA. Autorzy zaznaczyli, że porównywalna skuteczność izawukonazolu i worykonazolu obserwowana w badaniu *SECURE*, może sugerować wyższość ISA nad deoksyholanem amfoterycyny B. Pozostałe przeprowadzane analizy dowodzą, że ISA może być co najmniej tak samo skuteczny jak liposomalna amfoterycyna

B. Na podstawie tych rezultatów podkreślono, że ISA może być stosowana jako podstawowa terapia w przypadku IA.

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono również raport HTA (*CADTH 2019*), w którym analizowano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ISA w terapii inwazyjnej aspergilozy i mukormykozy. Uwzględniono w nim dwa badania na temat izawukonazolu w populacji IA lub IM: *VITAL* i *SECURE*. W przeglądzie *CADTH 2019* zaprezentowano także wyniki wspomnianej już metaanalizy sieciowej *Herbrecht 2018*. W ramach opisu próby *SECURE* podano, że dopasowana różnica między terapiami (ATD, z ang. *Adjusted Treatment Difference*) ISA i VOR pod względem śmiertelności z jakiegokolwiek powodu do dnia 42. i 84. badania w populacji ITT wyniosła odpowiednio -1,0% (95% CI: -7,8%; 5,7%) i -1,4% (95% CI: -9,2%; 6,3%), natomiast dla ogólnej odpowiedzi na leczenie w populacji mITT 1,6% (95% CI: -9,4%; 12,6%). Podobne wyniki dotyczące śmiertelności do dnia 42. odnotowano także dla populacji mITT (a więc chorych z udowodnioną lub prawdopodobną inwazyjną chorobą grzybiczą) oraz myITT (czyli pacjentów z udowodnioną lub prawdopodobną IA): odpowiednio ATD = -2,6% (95% CI: -12,2%; 6,9%) i ATD = -2,7% (95% CI: -12,9%; 7,5%). Z kolei dla próby *VITAL* przedstawiono, że śmiertelność z jakiegokolwiek powodu do 84. dnia badania wynosiła 43,2% u pacjentów z IM i 25,0% u chorych z IA. Ogólną odpowiedź na leczenie w tych podgrupach uzyskało odpowiednio 31,4% i 34,8% chorych. Autorzy omawianego raportu HTA zawnieśli, że w terapii pacjentów z IA izawukonazol w okresie obserwacji prawie 3 miesięcy ma efekt terapeutyczny pod względem ogólnej odpowiedzi i śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny podobny do worykonazolu. Nie stwierdzono znaczących różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich między tymi terapiami. Zaznaczono jednak, że więcej pacjentów w grupie worykonazolu zgłaszało AEs o szczególnym znaczeniu, tj. zaburzenia czynności wątroby, zaburzenia układu krążenia czy zaburzenia widzenia. Na podstawie wyników badania *VITAL* wskazano z kolei na podobną skuteczność ISA i amfoterycyny B.

W pozostałych 10 przeglądach systematycznych, które zostały włączone do niniejszej analizy i opisano szczegółowo nie przeprowadzono metaanaliz lub też nie przedstawiono wyników takich metaanaliz opublikowanych już wcześniej. Celem niektórych z nich (*Jović 2019* i *Wilby 2018*) była ocena farmakokinetyki lub farmakodynamiki ISA lub też zrewidowanie rekomendacji AGIHO oraz DGHO w zakresie leczenia inwazyjnych zakażeń grzybiczych (*Ruhnke 2020*), dlatego też wyniki dotyczące badań oceniających skuteczność czy bezpieczeństwo ISA w populacji IA lub IM zaprezentowano w nich przy okazji, często w sposób szcątkowy (z tego względu w niniejszej analizie odstąpiono od oceny ich jakości za pomocą narzędzia AMSTAR2). W przypadku pozostałych opracowań oceniano skuteczność i bezpieczeństwo

stosowania izawukonazolu ogółem w terapii inwazyjnych zakażeń grzybiczych (*Chitasombat 2015, Murrell 2017, Pettit 2015 i Walker 2016*) lub konkretnie w leczeniu IA lub IM (*Kovanda 2016, Riley 2016 i Shirley 2016*). We wszystkich w nich w opisie uwzględniono badania *SECURE* i *VITAL* lub jedno z nich. Wśród najważniejszych wyników pierwszej wspomnianej próby wymieniono śmiertelność z jakiegokolwiek powodu do dnia 42. i do dnia 84. badania wynoszącą odpowiednio dla grup ISA i VOR w populacji ITT 19% i 20% (ATD = -1,0% [95% CI: -7,8; 5,7]) oraz 29% vs 31% (ATD = -1,4% [95% CI: -9,2 to 6,3]) oraz ogólną odpowiedź na leczenie, która wyniosła odpowiednio dla ISA i VOR w populacji mITT 35% vs 36% (ATD = 1,6% [95% CI: -9,3%; 12,6%]), a w populacji myITT 35% vs 39%. Wskazano również, że podczas terapii ISA w odniesieniu do VOR istotnie rzadziej odnotowywano zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (33% vs 42%, $p = 0,037$), zaburzenia oczu (15% vs 27%, $p = 0,002$) oraz zaburzenia wątroby i dróg żółciowych (9% vs 16%, $p = 0,016$), a także AEs związane z leczeniem (42% vs 60%, $p < 0,001$). Z kolei w przypadku badania *VITAL* podano, że w grupie chorych z mukormykozą śmiertelność z jakiegokolwiek powodu do dnia 42. wyniosła 38%, a do dnia 84. 43%. Ogólną odpowiedź na leczenie odnotowano u 31,4% chorych, w tym odpowiedź całkowitą stwierdzono u 14,3% pacjentów, a odpowiedź częściową u 17,1%. Wskazano też, że profil bezpieczeństwa w tej próbie był podobny do obserwowanego w badaniu *SECURE*, a wśród najczęściej zgłaszanych AEs można wyróżnić: wymioty, biegunkę i nudności.

Opisane powyżej opracowania wtórne potwierdziły trafność zastosowanej strategii wyszukiwania – nie uwzględniono w nich dodatkowych badań, które nie zostałyby zidentyfikowane w ramach przeglądu systematycznego przeprowadzonego w ramach niniejszej analizy. W analizowanych przeglądach ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ISA u chorych z inwazyjną aspergilozą lub mukormykozą oparto na dwóch badaniach: *VITAL* i *SECURE* (w części opracowań na podstawie publikacji pełnotekstowych, w innych także w oparciu o doniesienia konferencyjne).

Ocenę jakości analizowanych opracowań wtórnych przeprowadzono skali AMSTAR 2 i wyniki oceny kluczowych domen przedstawiono w tabeli poniżej. Pełną ocenę w skali AMSTAR 2 włączonych przeglądów systematycznych przedstawiono w załączniku niniejszego raportu.

Tabela 5. Ocena jakości metodologicznej przeglądów systematycznych (podsumowanie pytań uznanych za kluczowe).

| Oceniany przegląd | Pyt. 2 | Pyt. 4 | Pyt. 7 | Pyt. 9 | Pyt. 11 | Pyt. 13 | Pyt. 15 | Ocena końcowa |
|-----------------------|--------|--------|--------|--------|---------|---------|---------|-------------------------------|
| <i>Herbrecht 2018</i> | - | - | - | + | + | + | - | Krytycznie niska wiarygodność |
| <i>CADTH 2019</i> | + | + | - | - | nd. | - | nd. | Krytycznie niska wiarygodność |

Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

| Oceniany przegląd | Pyt. 2 | Pyt. 4 | Pyt. 7 | Pyt. 9 | Pyt. 11 | Pyt. 13 | Pyt. 15 | Ocena końcowa |
|-------------------------|--------|--------|--------|--------|---------|---------|---------|-------------------------------|
| <i>Chitasombat 2015</i> | - | - | - | - | nd. | - | nd. | Krytycznie niska wiarygodność |
| <i>Kovanda 2016</i> | - | - | - | - | nd. | - | nd. | Krytycznie niska wiarygodność |
| <i>Murrell 2017</i> | - | - | - | - | nd. | - | nd. | Krytycznie niska wiarygodność |
| <i>Pettit 2015</i> | - | - | - | - | nd. | - | nd. | Krytycznie niska wiarygodność |
| <i>Riley 2016</i> | - | - | - | - | nd. | - | nd. | Krytycznie niska wiarygodność |
| <i>Shirley 2016</i> | - | + | - | - | nd. | - | nd. | Krytycznie niska wiarygodność |
| <i>Walker 2016</i> | - | - | - | - | nd. | - | nd. | Krytycznie niska wiarygodność |

Z uwagi na brak spełnienia co najmniej jednego kluczowego kryterium w ocenie AMSTAR2, wszystkie analizowane przeglądy systematyczne otrzymały ocenę krytycznie niskiej wiarygodności.

Szczegółowe informacje na temat metodyki oraz wyników analizowanych przeglądów zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 6. Charakterystyka przeglądów systematycznych uwzględnionych w ocenie stosowania izawukonazolu w terapii chorych z inwazyjną aspergilozą lub mukormykozą.

| Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania | Metodyka przeglądu | Włączone badania | Najważniejsze wyniki | Wnioski |
|--|--|--|--|---|
| Przeglądy systematyczne z metaanalizą | | | | |
| <p>Herbrecht 2018</p> <p>Celem opracowania było porównanie za pomocą metaanalizy sieciowej izawukonazolu oraz istotnych komparatorów u pacjentów z inwazyjną aspergilozą</p> <p><u>konflikt interesów</u>: podano informacje o konflikcie interesów</p> <p><u>źródło finansowania</u>: Basilea Pharmaceutica International Ltd.</p> | <p>• <u>Przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową</u>: Przeszukane bazy danych: Embase, MEDLINE, CDSR, DARE, NHS EED, HTA, CENTRAL, ICTRP, and NGC (6 stycznia 2015 r. – publikacje z ostatnich 20 lat). Dodatkowo przeszukano także referencje odnalezionych publikacji.</p> <p>Włączano tylko publikacje w języku angielskim.</p> <p>• <u>Oceniana interwencja</u>: izawukonazol</p> <p>• <u>Oceniany komparator</u>: worykonazol, liposomalna amfoterycyna B, deoksycholan amfoterycyny B</p> <p>• <u>Oceniana populacja</u>: dorośli chorzy z udowodnioną, prawdopodobną lub możliwą inwazyjną chorobą grzybiczą powodowaną przez gatunki <i>Aspergillus</i></p> <p>• <u>Rodzaj badań</u>: próby RCT (wykluczano badania jakościowe [qualitative studies] badania na zwierzętach, serie przypadków, opisy przypadków, badania na zwierzętach, doniesienia konferencyjne, opracowania wtórne, publikacje zawierające dyskusje [discussion papers], listy nie na temat prób klinicznych oraz publikacje redakcyjne</p> | <p>W ramach przeglądu uwzględniono i opisano jedno badanie RCT III fazy dotyczące ISA w populacji IA lub IM: <i>SECURE</i> (publikacja pełnotekstowa <i>Maertens 2016</i>); zostało ono także wykorzystane także w ramach przeprowadzonej metaanalizy sieciowej, dla której zaprezentowano z przeglądu wyniki VOR, L-AmB 3-5 mg/kg oraz AmB vs ISA</p> | <p><u>Badanie SECURE (izawukonazol vs worykonazol, n = 143 vs n = 129, dzień 84)</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> śmiertelność z jakiegokolwiek powodu (populacja mITT): 30% vs 37%, NS ogólna odpowiedź na leczenie w momencie EOT (populacja mITT): 50 (35%) vs 47 (36%), NS <p><u>Wyniki przeprowadzonej metaanalizy sieciowej dla udowodnionej lub prawdopodobnej IA (worykonazol vs izawukonazol, OR)</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> śmiertelność z jakiegokolwiek powodu: 0,32 (95% CrI: -0,19; 0,84), NS; w analizie wrażliwości (udowodniona, prawdopodobna lub możliwa IA) OR = 0,09 (95% CrI: -0,29; 0,47), NS ogólna odpowiedź na leczenie: 0,06 (95% CrI: -0,43; 0,57), NS; w analizie wrażliwości (udowodniona, prawdopodobna lub możliwa IA) OR = 0,07 (95% CrI: -0,44; 0,57), NS <p><u>Wyniki przeprowadzonej metaanalizy sieciowej dla udowodnionej lub prawdopodobnej IA (L-AmB 3-5 mg/kg vs ISA, OR)</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> śmiertelność z jakiegokolwiek powodu: 0,18 (95% CrI: -1,17; 1,52), NS; | <p>Autorzy wskazali, że porównywalna skuteczność izawukonazolu i worykonazolu obserwowana w badaniu <i>SECURE</i>, może sugerować wyższość ISA nad deoksycholanem amfoterycyny B. Pozostałe wyniki analizy dowodzą, że ISA może być co najmniej tak samo skuteczny jak liposomalna amfoterycyna B. Podkreślono, że na podstawie tych rezultatów ISA może być stosowana jako podstawowa terapia w przypadku IA</p> |

Cresamba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

| Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania | Metodyka przeglądu | Włączone badania | Najważniejsze wyniki | Wnioski |
|---|---|--|---|---|
| | <p>[<i>editorial</i>] oraz badania przedstawiające terapie skojarzone)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wyniki: śmiertelność, ogólna odpowiedź na leczenie, wskaźnik hospitalizacji oraz długość pobytu w szpitalu, zakończenie leczenia z powodu AEs, zakończenie leczenia z jakiegokolwiek powodu, bezpieczeństwo (w tym SAEs) • Ocena AMSTAR 2: krytycznie niska wiarygodność | | <p>w analizie wrażliwości OR = -0,07 (95% CrI: -1,37; 1,17), NS</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ogólna odpowiedź na leczenie: -0,99 (95% CrI: -2,21; 0,29), NS; w analizie wrażliwości OR = -1,00 (95% CrI: -2,21; 0,28), NS <p><u>Wyniki przeprowadzonej metaanalizy sieciowej dla udowodnionej lub prawdopodobnej IA (AmB vs ISA, OR):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ śmiertelność z jakiegokolwiek powodu: 1,00 (95% CrI: 0,26; 1,74), IS; w analizie wrażliwości OR = 0,76 (95% CrI: 0,15; 1,35) ▪ ogólna odpowiedź na leczenie: -1,39 (95% CrI: -2,21; -0,63), IS; w analizie wrażliwości OR = -1,45 (95% CrI: -2,14; -0,74) | |
| Przeglądy systematyczne będące raportami HTA | | | | |
| <p>CADTH 2019</p> <p>Celem opracowania była ocena izawukonazolu w terapii inwazyjnej aspergilozy i mukormykozy</p> <p><u>konflikt interesów:</u> nie podano informacji o konflikcie interesów</p> <p><u>źródło finansowania:</u> nie podano informacji o źródle finansowania</p> | <p>• <u>Przegląd systematyczny:</u></p> <p>Przeszukane bazy danych: MEDLINE przez Ovid (od 1946 r.), Embase przez Ovid (od 1974 r.) oraz PubMed za pomocą głównych słów kluczowych: „Cresemba”, „ISA” oraz „<i>isavuconazonium sulfate</i>”. Data ostatniej aktualizacji wyszukiwania: 7 kwietnia 2019 r.</p> <p>Przeszukano także szarą literaturę na podstawie listy www.cadth.ca/grey-matters, w tym <i>Health Technology Assessment Agencies</i>, <i>Health Economics</i>, <i>Clinical Practice Guidelines</i> czy <i>Drug and Device Regulatory</i></p> | <p>W ramach przeglądu uwzględniono i opisano dwa badania dotyczące ISA w populacji IA lub IM: <i>SECURE</i> (publikacje <i>Maertens 2016</i> i <i>Maertens 2018</i>) oraz <i>VITAL</i> (publikacje <i>Marty 2016</i>, <i>Marty 2018</i> i <i>Cornely 2018</i>); dodatkowo opisano także metaanalizę sieciową <i>Herbrecht 2018</i></p> | <p><u>Badanie SECURE (izawukonazol vs worykonazol, n = 258 vs n = 258, populacja ITT):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ śmiertelność z jakiegokolwiek powodu do dnia 42: 18,6% vs 20,2%, dopasowana różnica między terapiami (ATD, z ang. <i>Adjusted Treatment Difference</i>) = -1,0% (95% CI: -7,8%; 5,7%); podobne wyniki odnotowano także dla populacji mITT oraz myITT: odpowiednio 19,6% vs 23,3% (ATD = -2,6% [95% CI: -12,2%, 6,9%]) i 18,7% vs 22,2% (ATD = -2,7% [95% CI: -12,9%; 7,5%]) | <p>Wskazano, że w terapii pacjentów z IA izawukonazol w okresie obserwacji prawie 3 miesiące ma efekt terapeutyczny pod względem ogólnej odpowiedzi i śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny podobny do worykonazolu. Nie stwierdzono znaczących różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich między ISA a worykonazolem. Zaznaczono przy tym, że więcej pacjentów w</p> |

Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

| Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania | Metodyka przeglądu | Włączone badania | Najważniejsze wyniki | Wnioski |
|---|--|------------------|---|---|
| | <p><i>Approvals</i> oraz wyszukiwarkę Google lub inne wyszukiwarki internetowe w celu odnalezienia dodatkowych informacji na stronach internetowych, a także bibliografię kluczowych publikacji. Kontakto- wano się również z ekspertami klinicz- nymi.</p> <p>Nie wprowadzono restrykcji językowych ani czasowych.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Oceniana interwencja</u>: izawukonazol • <u>Oceniany komparator</u>: nie zdefinio- wano • <u>Oceniana populacja</u>: chorzy z inwa- zyjną aspergilozą i mukormykozą • <u>Rodzaj badań</u>: gdzie było to możliwe zastosowano filtr na badania z udziałem ludzi • <u>Ocena AMSTAR 2</u>: krytycznie niska wia- rygodność | | <ul style="list-style-type: none"> ▪ śmiertelność z jakiegokolwiek powodu do dnia 84: 75 (29,1%) vs 80 (31,0%), dopasowana różnica między terapiami (ATD, z ang. <i>Adjusted Treatment Diffe- rence</i>) = -1,4% (95% CI: -9,2%; 6,3%) ▪ ogólna odpowiedź na leczenie w mo- mencie (mITT, n = 143 vs n = 129): 50 (35,0%) vs 47 (36,4%), dopasowana różnica = 1,6% (95% CI: -9,4%; 12,6%) ▪ odpowiedź całkowita (mITT, n = 143 vs n = 129): 17 (11,9%) vs 13 (10,1%) ▪ odpowiedź częściowa (mITT, n = 143 vs n = 129): 33 (23,1%) vs 34 (26,4%) ▪ niepowodzenie (mITT, n = 143 vs n = 129): 93 (65,0%) vs 82 (63,6%) ▪ ≥ 1 TEAE (n = 257 vs n = 259): 247 (96,1%) vs 255 (98,5%) ▪ ≥ 1 SAE (n = 257 vs n = 259): 134 (52,1%) vs 149 (57,5%) ▪ zgony (n = 257 vs n = 259): 81 (31,5%) vs 87 (33,6%) ▪ AEs specjalnej uwagi (n = 257 vs n = 259): <ul style="list-style-type: none"> ○ nieprawidłowa czynność wą- troby: 4 (1,6%) vs 9 (3,5%) ○ tachykardia: 12 (4,7%) vs 21 (8,1%) ○ zaburzenia widzenia: 4 (1,6%) vs 19 (7,3%) <p><u>Badanie VITAL (izawukonazol, IM vs IA, n = 37 vs n = 24, dzień 84):</u></p> | <p>grupie worykonazolu zgłaszało AEs o szczególnym znaczeniu, tj. zaburzenia czynności wą- troby, zaburzenia układu krą- żenia czy zaburzenia widzenia.</p> <p>Na podstawie jednoramien- nego badania z historyczną grupą kontrolną wskazano na podobną skuteczność ISA i amfoterycyny B.</p> |

Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

| Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania | Metodyka przeglądu | Włączone badania | Najważniejsze wyniki | Wnioski |
|---|--------------------|------------------|--|---------|
| | | | <ul style="list-style-type: none"> ▪ śmiertelność z jakiegokolwiek powodu: 16 (43,2%) vs 6 (25,0%) ▪ ogólna odpowiedź na leczenie: 11/35 (31,4%) vs 8/23 (34,8%) ▪ odpowiedź całkowita: 5/35 (14,3%) vs 4/23 (17,4%) ▪ odpowiedź częściowa: 6/35 (17,1%) vs 4/23 (17,4%) ▪ niepowodzenie: 24/35 (68,6%) vs 15/23 (65,2%) ▪ ≥ 1 TEAE: 139/146 (95,2%) ▪ ≥ 1 SAE: 89/146 (61,0%) ▪ zgony: 47 (32,2%) ▪ AEs specjalnej uwagi: <ul style="list-style-type: none"> ○ nieprawidłowa czynność wątroby: 5 (3,4%) ○ tachykardia: 8 (5,5%) ○ zaburzenia widzenia: 2 (1,4%) <p>Dodatkowo opisano także metaanalizę sieciową <i>Herbrecht 2018</i>:</p> <p><u>Wyniki przeprowadzonej metaanalizy sieciowej dla udowodnionej lub prawdopodobnej IA (worykonazol vs izawukonazol, OR):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ śmiertelność z jakiegokolwiek powodu: 0,32 (95% CrI: -0,19; 0,84), NS; w analizie wrażliwości (udowodniona, prawdopodobna lub możliwa IA) OR = 0,09 (95% CrI: -0,29; 0,47), NS | |

Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

| Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania | Metodyka przeglądu | Włączone badania | Najważniejsze wyniki | Wnioski |
|---|----------------------------------|--|---|---|
| Przeglądy systematyczne bez metaanalizy | | | | |
| <i>Chitasombat 2015</i> | • <u>Przegląd systematyczny:</u> | W ramach przeglądu uwzględniono i opisano dwa badania dotyczące ISA w populacji IA lub | <ul style="list-style-type: none"> ▪ ogólna odpowiedź na leczenie: 0,06 (95% CrI: -0,43; 0,57), NS; w analizie wrażliwości (udowodniona, prawdopodobna lub możliwa IA) OR = 0,07 (95% CrI: -0,44; 0,57), NS <p><u>Wyniki przeprowadzonej metaanalizy sieciowej dla udowodnionej lub prawdopodobnej IA (L-AmB 3-5 mg/kg vs ISA, OR):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ śmiertelność z jakiegokolwiek powodu: 0,18 (95% CrI: -1,17; 1,52), NS; w analizie wrażliwości OR = -0,07 (95% CrI: -1,37; 1,17), NS ▪ ogólna odpowiedź na leczenie: -0,99 (95% CrI: -2,21; 0,29), NS; w analizie wrażliwości OR = -1,00 (95% CrI: -2,21; 0,28), NS <p><u>Wyniki przeprowadzonej metaanalizy sieciowej dla udowodnionej lub prawdopodobnej IA (AmB vs ISA, OR):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ śmiertelność z jakiegokolwiek powodu: 1,00 (95% CrI: 0,26; 1,74), IS; w analizie wrażliwości OR = 0,76 (95% CrI: 0,15; 1,35) ▪ ogólna odpowiedź na leczenie: -1,39 (95% CrI: -2,21; -0,63), IS; w analizie wrażliwości OR = -1,45 (95% CrI: -2,14; -0,74) | Autorzy wskazali, że ISA w dużych badaniach klinicznych było dobrze tolerowany, a |

Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

| Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania | Metodyka przeglądu | Włączone badania | Najważniejsze wyniki | Wnioski |
|--|--|--|--|---|
| <p>Celem opracowania była ocena izawukonazolu jako nowej terapii w leczeniu inwazyjnych zakażeń grzybiczych</p> <p><u>konflikt interesów</u>: podano informacje o potencjalnym konflikcie interesów</p> <p><u>źródło finansowania</u>: nie podano informacji o źródle finansowania</p> | <p>Przeszukane bazy danych: PubMed w latach 2006-grudzień 2014 (za pomocą słów kluczowych: „ISA”, „BAL4815” i „BAL 8557”).</p> <p>Dodatkowo przeszukano także referencje odnalezionych istotnych publikacji oraz doniesienia konferencyjne z lat 2013-2014.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Oceniana interwencja</u>: izawukonazol • <u>Oceniany komparator</u>: nie zdefiniowano • <u>Oceniana populacja</u>: inwazyjne zakażenie grzybicze • <u>Rodzaj badań</u>: nie zdefiniowano • <u>Ocena AMSTAR 2</u>: krytycznie niska wiarygodność | <p>IM: <i>SECURE</i> (doniesienia konferencyjne <i>Maertens 2013, Marr 2014, Ullmann 2014, Andes 2014, Khandelwal 2014, Kontoyiannis 2014, Patterson 2014</i> i <i>Raad 2014</i>) oraz <i>VITAL</i> (doniesienia konferencyjne <i>Marty 2014, Cornely 2014</i> i <i>Queiroz-Telles 2014</i>)</p> | <ul style="list-style-type: none"> ▪ śmiertelność z jakiegokolwiek powodu (populacja ITT, ogółem, n = 258 vs n = 258): 18,6% vs 20,2% ▪ ogólna odpowiedź na leczenie (populacja mITT, ogółem, n = 143 vs n = 129): 35,0% vs 36,4% ▪ śmiertelność z jakiegokolwiek powodu (populacja mITT, n = 143 vs n = 129): 19,6% vs 23,3% ▪ śmiertelność z jakiegokolwiek powodu (populacja myITT, IA, n = 123 vs n = 108): 19% vs 22% ▪ ogólna odpowiedź na leczenie (populacja myITT, IA, n = 123 vs n = 108): 35% vs 39% ▪ <u>Badanie VITAL</u> (izawukonazol, IM, n = 37): <ul style="list-style-type: none"> ▪ ogólna odpowiedź na leczenie: 31,4% (n = 11), w tym odpowiedź całkowita 14,3% (5/35) i odpowiedź częściowa 17,1% (6/35) <p><u>Ocena bezpieczeństwa</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>SECURE</i> (ISA vs worykonazol): <ul style="list-style-type: none"> ○ AEs związane z leczeniem: 42,4% vs 59,8%, NS ○ najczęstsze: nudności (27,6% vs 30,1%), wymioty (24,9% vs 28,2%), gorączka (22,2% vs 30,1%) i biegunka (23,7% vs 23,2%) ○ TEAEs w ocenie pod względem kategorii narządów były IS | <p>jego skuteczność była porównywalna do worykonazolu w leczeniu inwazyjnych zakażeń grzybami pleśniowymi, w tym aspergilozy, z mniejszą liczbą zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem. Dodatkowo podkreślono, że ISA to także skuteczna terapia w leczeniu inwazyjnej mukormykozy w porównaniu z chorymi leczonymi amfoterycyną z dopasowanej serii przypadków i kontroli.</p> |

Cresamba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

| Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania | Metodyka przeglądu | Włączone badania | Najważniejsze wyniki | Wnioski |
|--|---|--|---|--|
| | | | <p>rzadsze w grupie ISA dla wątroby i dróg żółciowych (8,9% vs 16,2%), skóry (33,5% vs 42,5%) oraz chorób oczu (15,2% vs 26,6%)</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ AEs prowadzące do przerwania terapii były rzadsze w grupie ISA; żaden chory z tej grupy nie doświadczył halucynacji ▪ <i>VITAL</i>: profil bezpieczeństwa był podobny do tego w próbie <i>SECURE</i>; wśród zgłaszanych AEs można wyróżnić: wymioty, biegunkę, nudności, gorączkę, kołatanie serca, suchość skóry, krwotok w miejscu wstrzyknięcia, ból w klatce piersiowej, drgawki, łysienie i zapalenie żył | |
| <p>Jović 2019</p> <p>Celem opracowania była ocena farmakokinetyki stosowania triazoli drugiej generacji w leczeniu IA oraz kandydozy</p> <p><u>konflikt interesów</u>: nie zgłoszono konfliktu interesów</p> <p><u>źródło finansowania</u>: częściowo finansowany przez grant nr 175007 z <i>Serbian Ministry of Education, Science, and Technology</i></p> | <p>• <u>Przegląd systematyczny</u>:</p> <p>Przeszukane bazy danych: MEDLINE (PubMed, od 1966 r.), EBSCO (<i>Discovery Service</i>, od 1944 r.), SCIndeks (<i>Serbian Citation Index</i>, od 2001 r.), Scopus (Elsevier B.V., od 1970 r.), and Google Scholar (Google LLC, od 1966 r.). Zastosowano następującą strategię wyszukiwania: „name of a second-generation triazole [All Fields] AND „pharmacokinetics” [All Fields] OR „absorption” [All Fields] OR „distribution” [All Fields] OR „metabolism” [All Fields] OR „biotransformation” [All Fields] OR „elimination” [All Fields].</p> | <p>W ramach przeglądu uwzględniono i opisano dwa badania dotyczące ISA w populacji IA lub IM: <i>VITAL</i> (publikacja <i>Marty 2016</i>) oraz <i>SECURE</i> (publikacja <i>Maertens 2016</i>)</p> | <p><u>VITAL</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ jakiegokolwiek AEs: 95% ▪ SAEs: 76% ▪ najczęstsze AEs: wymioty, nudności i biegunka ▪ 6/24 chorych zakończyło leczenie z powodu AEs <p><u>SECURE</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ obserwowano podobne AEs jak w badaniu <i>VITAL</i> | <p>Wskazano, że dożylnie podanie ISA skutkuje stabilną farmakokinetyką w dłuższym okresie obserwacji, a jego wysoka biodostępność sprawia, że może być zastosowany do zmiany strategii leczenia z dożylnej na doustną. ISA uznano za lek bezpieczny i dobrze tolerowany.</p> |

Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

| Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania | Metodyka przeglądu | Włączone badania | Najważniejsze wyniki | Wnioski |
|--|--|--|---|---|
| | <p>Dodatkowo przeszukano także zbiór artykułów i książek w bibliotece <i>University of Kragujevac</i>.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Oceniana interwencja</u>: leczenie triazolami drugiej generacji • <u>Oceniany komparator</u>: nie zdefiniowano • <u>Oceniana populacja</u>: ogółem, ze szczególnym uwzględnieniem inwazyjnej aspergilozy lub mukormykozy • <u>Rodzaj badań</u>: badania oryginalne, takiej jak ocena farmakokinetyki czy populacji farmakokinetycznej, próby kliniczne, badania obserwacyjne (kohortowe lub przekrojowe), serie przypadków opisy przypadków (wykluczano komentarze, listy do edytorów, publikacji bez ostatecznych wyników, próby niedoszacowane (<i>underpowered studies</i>) oraz badania z niekompletnymi rezultatami • <u>Wyniki</u>: nie zdefiniowano • <u>Ocena AMSTAR 2</u>: odstąpiono od oceny | | | |
| <p>Kovanda 2016</p> <p>Celem opracowania była ocena izawukonazolu u chorych z inwazyjną aspergilozą lub mukormykozą</p> <p><u>konflikt interesów</u>: podano informacje o potencjalnym konflikcie interesów</p> | <ul style="list-style-type: none"> • <u>Przegląd systematyczny</u>: Przeszukane bazy danych: PubMed. Dodatkowo przeszukano także strony FDA, EMA oraz doniesienia konferencyjne. • <u>Oceniana interwencja</u>: izawukonazol | <p>W ramach przeglądu uwzględniono i opisano dwa badania dotyczące ISA w populacji IA lub IM: <i>VITAL</i> (publikacja <i>Marty 2016</i>) oraz <i>SECURE</i> (publikacja <i>Maertens 2016</i>)</p> | <p><u>VITAL</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ śmiertelność z jakiegokolwiek powodu w 42. i 82. dniu odpowiednio 37,8% vs 43,2% ▪ odpowiedź na leczenie: 31,4% <p><u>SECURE (izawukonazol vs worykonazol)</u>:</p> | <p>Dane z badania <i>SECURE</i> wykazały, że ISA jest niegorszy niż worykonazol pod względem śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny do 42. badania u chorych z IA lub z powodu innych grzybów strzępkowych. Na podstawie badania <i>VITAL</i></p> |

Cresamba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

| Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania | Metodyka przeglądu | Włączone badania | Najważniejsze wyniki | Wnioski |
|--|--|--|---|--|
| <p><u>źródło finansowania</u>: nie podano informacji o źródle finansowania</p> | <ul style="list-style-type: none"> • <u>Oceniany komparator</u>: nie zdefiniowano • <u>Oceniana populacja</u>: IA lub IM • <u>Rodzaj badań</u>: farmakologiczna ocena <i>in vitro</i> i <i>in vivo</i>, charakterystyka farmakokinetyczna oraz badania III fazy na temat izawukonazolu • <u>Wyniki</u>: nie zdefiniowano • <u>Ocena AMSTAR 2</u>: krytycznie niska wiarygodność | | <ul style="list-style-type: none"> ▪ śmiertelność z jakiegokolwiek powodu wykazano podobną śmiertelność do historycznej grupy pacjentów otrzymujących amfoterycynę B. ▪ ogólna odpowiedź na leczenie: 35% vs 36%, ATD = 1,6% (95% CI: -9,3%, 12,6%) (populacja mITT w momencie zakończenia leczenia [EOT]) ▪ istotnie rzadziej podczas terapii ISA stwierdzono zaburzenia skóry i tkanki podskórnej, zaburzenia oczu oraz zaburzenia wątroby i dróg żółciowych ▪ ponadto odnotowano mniej zakończeń terapii z powodu TEAEs oraz TEAEs związanych z leczeniem prowadzących do jego zakończenia | |
| <p>Murrell 2017</p> <p>Celem opracowania była ocena ISA jak triazolu stosowanego w terapii inwazyjnych zakażeń grzybiczych</p> <p><u>konflikt interesów</u>: nie zgłoszono konfliktu interesów</p> <p><u>źródło finansowania</u>: brak finansowania z zewnętrznych źródeł</p> | <ul style="list-style-type: none"> • <u>Przegląd systematyczny</u>: Przeszukane bazy danych: PubMed (przy użyciu następujących kwerend: „isavuconazole”, „isavuconazonium sulfate”, „BAL-8557” and „BAL-4815”). Ograniczono wyszukiwanie do publikacji w języku angielskim. Dodatkowo opublikowane i nieopublikowane dane w formie doniesień konferencyjnych lub prezentacji zjazdowych, a także dane FDA oraz bibliografia odnalezionych publikacji. • <u>Oceniana interwencja</u>: ISA • <u>Oceniany komparator</u>: nie zdefiniowano | <p>W ramach przeglądu uwzględniono i opisano dwa badania dotyczące ISA w populacji IA lub IM: <i>VITAL</i> (doniesienie konferencyjne <i>Marty 2014</i>) oraz <i>SECURE</i> (publikacja <i>Maertens 2016</i> [w opracowaniu dano przy niej datę „2015” ze względu na to, że w tamtym okresie była dostępna bez szczegółowych referencji z 2016 r.]])</p> | <p><u>VITAL</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ogólna odpowiedź na leczenie: 31,4% ▪ stwierdzono 35 TEAEs i 13 TEAEs związanych z leczeniem; najczęstsze: wymioty i AEs związane z przewodem pokarmowym <p><u>SECURE</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ śmiertelność z jakiegokolwiek powodu w populacji ITT: 19% dla ISA vs 20% dla worykonazolu – ATD = -1,0% (95% CI: -7,8%; 5,7%), co wskazuje na potwierdzenie hipotezy <i>non-inferiority</i> ▪ AEs występowały rzadziej w przypadku ISA niż worykonazolu, zwłaszcza AEs dotyczące wątroby i dróg | <p>Wskazano, że ISA w przypadku terapii IA wykazuje widoczny brak konieczności monitorowania terapeutycznego leku z uwagi na liniową farmakokinetykę oraz małą zmienność międzyosobniczą. Oceniono, że ISA stanowi istotną opcję terapii przeciwgrzybiczych, choć jego miejsce w tym leczeniu powinno zostać jeszcze sprecyzowane.</p> |

Cresamba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

| Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania | Metodyka przeglądu | Włączone badania | Najważniejsze wyniki | Wnioski |
|--|--|---|--|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> • <u>Oceniana populacja</u>: inwazyjne zakażenia grzybicze • <u>Rodzaj badań</u>: nie zdefiniowano (nie włączano wcześniej opublikowanych opracowań wtórnych) • <u>Wyniki</u>: nie zdefiniowano • <u>Ocena AMSTAR 2</u>: krytycznie niska wiarygodność | | żółciowych, skóry oraz oczu (odpowiednio 42% vs 60%) | |
| <p>Pettit 2015</p> <p>Celem opracowania była ocena ISA jak triazolu stosowanego w terapii inwazyjnych zakażeń grzybiczych</p> <p><u>konflikt interesów</u>: zgłoszono potencjalny konflikt interesów</p> <p><u>źródło finansowania</u>: brak finansowania z zewnętrznych źródeł</p> | <ul style="list-style-type: none"> • <u>Przegląd systematyczny</u>: Przeszukane bazy danych: PubMed (od 1978 r. do marca 2015 r.). Ograniczono wyszukiwanie do publikacji w języku angielskim. • Dodatkowo przeszukano stronę <i>www.clinicaltrials.gov</i>, dane FDA, doniesienia konferencyjne międzynarodowych zjazdów oraz strony producenta leku. • <u>Oceniana interwencja</u>: ISA • <u>Oceniany komparator</u>: nie zdefiniowano • <u>Oceniana populacja</u>: inwazyjne zakażenia grzybicze • <u>Rodzaj badań</u>: opublikowane lub nieopublikowane badania, a także doniesienia konferencyjne, w tym próby <i>in vitro</i> oraz badania przedkliniczne • <u>Wyniki</u>: nie zdefiniowano • <u>Ocena AMSTAR 2</u>: krytycznie niska wiarygodność | <p>W ramach przeglądu uwzględniono i opisano dwa badania dotyczące ISA w populacji IA lub IM: <i>VITAL</i> (doniesienie konferencyjne <i>Queiroz-Telles 2014</i> w opracowaniu nie podano wyników dla tego badania) oraz <i>SECURE</i> (doniesienie konferencyjne <i>Marr 2014, Ullmann 2014, Cornely 2014</i>)</p> | <p><u>SECURE (izawukonazol vs worykonazol, n = 143 vs n = 129)</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ śmiertelność z jakiegokolwiek powodu w populacji mITT w dniu 42.: 19,6% vs 23,3% ▪ śmiertelność z jakiegokolwiek powodu w populacji mITT w dniu 84.: 30,1% vs 37,2% ▪ ISA był dobrze tolerowany, z niższą częstością AEs związanych z leczeniem niż w przypadku worykonazolu | <p>Wskazano, że ISA ma szerokie spektrum działania i korzystne właściwości farmakokinetyczne, zapewniające przewagę na innymi dostępnymi azolowymi lekami przeciwgrzybiczymi – może być klinicznie użyteczną alternatywą dla worykonazolu w leczeniu IA.</p> |

Cresamba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

| Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania | Metodyka przeglądu | Włączone badania | Najważniejsze wyniki | Wnioski |
|---|--|--|--|---|
| <p>Riley 2016</p> <p>Celem opracowania była ocena aktualnych terapii stosowanych w leczeniu mukormykozy</p> <p><u>konflikt interesów</u>: nie zgłoszono konfliktu interesów</p> <p><u>źródło finansowania</u>: brak finansowania z zewnętrznych źródeł</p> | <p>• <u>Przegląd systematyczny</u>: Przeszukane bazy danych: PubMed (zastosowano następujące kwerendy: „<i>Rhizopus, zygomycetes, zygomycosis, Mucorales and mucormycosis</i>” oraz „<i>amphotericin B, micafungin, anidulafungin, caspofungin, extended infusion amphotericin B, liposomal amphotericin B, combination therapy, triazole, posaconazole, isavuconazole, diagnosis, and clinical manifestations</i>”). Okres wyszukiwania: od stycznia 1960 r. do marca 2016 r. Ograniczono wyszukiwanie do publikacji w języku angielskim.</p> <p>Dodatkowo przeszukano referencje odnalezionych publikacji.</p> <p>• <u>Oceniana interwencja</u>: aktualne terapie stosowane w leczeniu mukormykozy</p> <p>• <u>Oceniany komparator</u>: nie zdefiniowano</p> <p>• <u>Oceniana populacja</u>: mukormykoza</p> <p>• <u>Rodzaj badań</u>: nie zdefiniowano</p> <p>• <u>Wyniki</u>: nie zdefiniowano</p> <p>• <u>Ocena AMSTAR 2</u>: krytycznie niska wiarygodność</p> | <p>W ramach przeglądu uwzględniono i opisano jedno badanie dotyczące ISA w populacji IM: VITAL (publikacja <i>Marty 2016</i>)</p> | <p><u>VITAL</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> ogólna odpowiedź na leczenie: 31% śmiertelność z jakiegokolwiek powodu w dniu 42.: 38% | <p>Na podstawie przeanalizowanych dowodów naukowych wykazano, że amfoterycyna B jest lekiem odpowiednim dla leczenia empirycznego w przypadku IM. Natomiast, gdy patogen jest już zidentyfikowany realną strategią leczenia może być pozakonazol i ISA. Dostępność preparatów dostępnych czyni je terapiami wybieranymi na dłuższe leczenie. W przypadku niepowodzenia terapii amfoterycyną B lub przeciwwskazań do takiego leczenia triazole mogą służyć jako skuteczne opcje ratunkowe.</p> |
| <p>Ruhnke 2020</p> <p>Celem opracowania była zrewidowanie rekomendacji AGIHO oraz DGHO na temat terapii w leczeniu inwazyjnych zakażeń grzybiczych</p> | <p>• <u>Przegląd systematyczny</u>: Przeszukane bazy danych: PubMed (od stycznia 1975 r. do września 2019 r.). Zastosowano następujące kwerendy: „<i>invasive fungal infection and/or</i></p> | <p>W ramach przeglądu uwzględniono i opisano dwa badania dotyczące ISA w populacji IA lub IM: VITAL (publikacja <i>Marty 2016</i>) oraz SECURE (publikacje</p> | <p><u>VITAL</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> śmiertelność z jakiegokolwiek powodu w 42. dniu: 33% (u chorych z grupy „<i>primary-treatment</i>”) | <p>Opracowanie przedstawiło aktualne zalecenia dotyczące terapii potwierdzonych lub prawdopodobnych IFD.</p> |

Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

| Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania | Metodyka przeglądu | Włączone badania | Najważniejsze wyniki | Wnioski |
|--|--|--|---|--|
| <p><u>konflikt interesów</u>: zgłoszono potencjalny konflikt interesów</p> <p><u>źródło finansowania</u>: nie przedstawiono informacji o źródle finansowania</p> | <p>„invasive fungal disease” oraz jedną z: „antifungal agents, cancer, haematological malignancy, antifungal therapy, neutropenia, granulocytopenia, mycoses, aspergillosis, candidosis and mucormycosis”. Ograniczono wyszukiwanie do publikacji w języku angielskim.</p> <p>Dodatkowo przeszukano referencje odnalezionych publikacji.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Oceniana interwencja</u>: terapie przeciwgrzybicze • <u>Oceniany komparator</u>: nie zdefiniowano • <u>Oceniana populacja</u>: inwazyjne zakażenia grzybicze • <u>Rodzaj badań</u>: podano tylko, że doniesienia konferencyjne włączano tylko, jeśli przedstawione w nich dane mogły doprowadzić do zmian rekomendacji • <u>Wyniki</u>: nie zdefiniowano • <u>Ocena AMSTAR 2</u>: odstąpiono od oceny | <p>Maertens 2016, Kontoyiannis 2018 i Maertens 2018)</p> | <ul style="list-style-type: none"> ▪ skuteczność była porównywalna do amfoterycyny B <p><u>SECURE (izawukonazol vs worykonazol)</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ śmiertelność z jakiegokolwiek powodu w 42. dniu: 19% vs 20% ▪ ogólna odpowiedź na leczenie: 35% vs 36% (populacja mITT w momencie zakończenia leczenia [EOT]) ▪ jakiegokolwiek AEs związane z leczeniem: 42% vs 60%, p < 0,001 ▪ w badaniu potwierdzono hipotezę <i>non-inferiority</i> ISA względem worykonazolu | |
| <p>Shirley 2016</p> <p>Ocena ISA w leczeniu IA oraz mukormykozy</p> <p><u>konflikt interesów</u>: zgłoszono potencjalny konflikt interesów</p> <p><u>źródło finansowania</u>: brak finansowania z zewnętrznych źródeł</p> | <ul style="list-style-type: none"> • <u>Przegląd systematyczny</u>: Przeszukane bazy danych: MEDLINE (od 1946 r.), PubMed (od 1946 r.) oraz EMBASE (od 1996 r.). Zastosowano następujące kwerendy: „Invasive aspergillosis”, „aspergillosis”, „mucormycosis”, „isavuconazole”, „Cresemba”, „BAL-4815” i „RO-0094815”. | <p>W ramach przeglądu uwzględniono i opisano dwa badania dotyczące ISA w populacji IA lub IM: <i>VITAL</i> (Marty 2016) oraz <i>SECURE</i> (Maertens 2016)</p> | <p><u>VITAL</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ śmiertelność z jakiegokolwiek powodu w 42. dniu: ogółem 38% oraz 33% w grupie, gdzie ISA było stosowane w I linii, 45% w grupie z nawrotem choroby i 40% u chorych po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia ▪ ogólna odpowiedź częściowa w 42. dniu: 11% | <p>ISA jest użyteczną opcją leczenia w inwazyjnych chorobach wywołanych grzybami pleśniowymi z uwagi na przewidywalną farmakokinetykę i doskonałą biodostępność, a także brak efektu pokarmowego przy stosowaniu doustnym i potencjalną użyteczność u pacjentów z zaburzeniami</p> |

Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

| Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania | Metodyka przeglądu | Włączone badania | Najważniejsze wyniki | Wnioski |
|---|---|------------------|---|---|
| | <p>Dodatkowo przeszukano referencje odnalezionych publikacji, rejestry badań klinicznych oraz odpowiednie strony internetowe oraz kontaktowano się z producentem leku.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Oceniana interwencja</u>: ISA • <u>Oceniany komparator</u>: nie zdefiniowano • <u>Oceniana populacja</u>: IA lub IM • <u>Rodzaj badań</u>: ogółem, w tym próby oceniające dane farmakokinetyczne oraz farmakodynamiczne • <u>Wyniki</u>: nie zdefiniowano • <u>Ocena AMSTAR 2</u>: krytycznie niska wiarygodność | | <ul style="list-style-type: none"> ▪ choroba stabilna w 42. dniu: 43% ▪ progresja choroby w 42. dniu: 3% ▪ odpowiedź całkowita w 84. dniu: 31% ▪ odpowiedź częściowa w 84. dniu: 14% ▪ choroba stabilna w 84. dniu: 30% ▪ śmiertelność z jakiegokolwiek powodu w 84. dniu: 43% ▪ sukces leczenia w momencie EOT: 31% (odpowiedź całkowita 14% i odpowiedź częściowa 17%) ▪ ogółem 45% uzyskało odpowiedź kliniczną, 34% miało odpowiedź mykologiczną, a 18% odpowiedź radiologiczną w momencie EOT ▪ obserwowane AEs były porównywalne jak w badaniu <i>SECURE</i> <p><u><i>SECURE (izawukonazol vs worykonazol)</i></u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ śmiertelność z jakiegokolwiek powodu w 42. dniu w populacji ITT: 19% vs 20%, ATD = -1,0% (95% CI: -7,8%, 5,7%); podobne wyniki odnotowano także w populacji mITT (ATD = -2,6% [95% CI: -12,2%; 6,9%]) oraz myITT (ATD = -2,7% [95% CI: -12,9%; 7,5%]) ▪ śmiertelność z jakiegokolwiek powodu w 84. dniu w populacji ITT: 29% vs 31%, ATD = -1,4% (95% CI: -9,2%, 6,3%); podobne wyniki odnotowano także w populacji mITT oraz myITT | <p>nerek ze względu na brak cyklodestryny w jego formie doustnej.</p> |

Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

| Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania | Metodyka przeglądu | Włączone badania | Najważniejsze wyniki | Wnioski |
|---|--|--|--|---|
| | | | <ul style="list-style-type: none"> ▪ ogólna odpowiedź na leczenie: 35% vs 36% (populacja mITT w momencie zakończenia leczenia [EOT]) ▪ odpowiedź kliniczna: 62% vs 60% ▪ odpowiedź mykologiczna: 38% vs 41% ▪ odpowiedź radiologiczna: 29% vs 33% ▪ TEAEs: 96% vs 98% ▪ najczęstsze TEAEs: nudności (28% vs 30%), wymioty (25% vs 28%), biegunka (24% vs 23%), gorączka (22% vs 30%) oraz hipokalemia (18% vs 22%) ▪ istotnie rzadziej podczas terapii ISA stwierdzono zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (33% vs 42%, p = 0,037), zaburzenia oczu (15% vs 27%, p = 0,002) oraz zaburzenia wątroby i dróg żółciowych (9% vs 16%, p = 0,016) ▪ AEs związane z leczeniem: 42% vs 60%, p < 0,001 | |
| <p>Walker 2016</p> <p>Ocena ISA w terapii zakażeń grzybiczych</p> <p><u>konflikt interesów</u>: nie zgłoszono konfliktu interesów</p> <p><u>źródło finansowania</u>: bd.</p> | <p>• <u>Przeгляд systematyczny</u>:</p> <p>Przeszukane bazy danych: Medline (nie podano daty wyszukiwania. Zastosowano następujące kwerendy: „isavuconazole”, „isavuconazonium” i „BAL8557”. Ograniczono wyszukiwanie do publikacji w języku angielskim.</p> <p>Dodatkowo przeszukano referencje odnalezionych publikacji i <i>Current Contents</i> oraz doniesienia konferencyjne ze spotkań na temat chorób zakaźnych, w tym</p> | <p>W ramach przeglądu uwzględniono i opisano dwa badania dotyczące ISA w populacji IA lub IM: <i>VITAL (Marty 2014a)</i> oraz <i>SECURE (FDA 2015, Maertens 2016, Kontoyiannis 2014, Patterson 2014, Raad 2014a)</i></p> | <p><u>VITAL</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ wskaźnik przeżycia w 42. dniu: 65% ▪ wskaźnik przeżycia w 180. dniu: 53% ▪ obserwowane AEs były porównywalne jak w badaniu <i>SECURE</i> <p><u>SECURE (izawukonazol vs worykonazol)</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ śmiertelność z jakiegokolwiek powodu w 42. dniu: 18,2% vs 20,2% ATD = 1,0% (95% CI: -7,8%, 5,7%), co | <p>Izawukonazol jest lekiem poszerzającym opcje terapeutyczne w leczeniu IA lub IM. Ma szerokie spektrum działania przeciwgrzybiczego i wydaje się mieć mniej potencjalnych AEs oraz reakcji z innymi lekami niż worykonazol. Autorzy wskazali na konieczność jego dalszych badań w</p> |

Cresamba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

| Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania | Metodyka przeglądu | Włączone badania | Najważniejsze wyniki | Wnioski |
|--|--|--|---|---|
| | <p>IDWeek oraz <i>the European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases</i>, a także dokumenty FDA, które dostarczył podmiot odpowiedzialny.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Oceniana interwencja</u>: ISA • <u>Oceniany komparator</u>: nie zdefiniowano • <u>Oceniana populacja</u>: chorzy z zakażeniami grzybiczymi • <u>Rodzaj badań</u>: ogółem • <u>Wyniki</u>: nie zdefiniowano • <u>Ocena AMSTAR 2</u>: odstąpiono od oceny | | <p>wskazuje na potwierdzenie hipotezy <i>non-inferiority</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ogólna odpowiedź na leczenie: 35% vs 36,4%, ATD = 1,6% (95% CI: -9,3%, 12,6%) ▪ podobny odsetek chorych z SAEs oraz TEAEs prowadzących do zgonu ▪ mniejszy odsetek AEs związanych z leczeniem oraz przerywania terapii z powodu TEAEs podczas leczenia ISA ▪ rzadziej podczas terapii ISA były raportowane: hepatotoksyczność oraz AEs związane ze skórą i oczami ▪ ISA skracał odstęp QTc | odpowiednio zaprojektowanych próbach klinicznych. |
| <p>Wilby 2018</p> <p>Ocena farmakokinetyki i farmakodynamiki ISA</p> <p><u>konflikt interesów</u>: nie zgłoszono konfliktu interesów</p> <p><u>źródło finansowania</u>: brak finansowania z zewnętrznych źródeł</p> | <p>• <u>Przegląd systematyczny</u>:</p> <p>Przeszukane bazy danych: PubMed i EMBASE (data wyszukiwania: 31 sierpnia 2017 r.). Zastosowano następujące trendy: „isavuconazole”, „BAL4815” i „BAL8557”.</p> <p>Dodatkowo przeszukano referencje odnalezionych publikacji.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Oceniana interwencja</u>: ISA • <u>Oceniany komparator</u>: nie zdefiniowano • <u>Oceniana populacja</u>: nie zdefiniowano • <u>Rodzaj badań</u>: badania farmakokinetyczne i farmakodynamiczne • <u>Wyniki</u>: nie zdefiniowano | <p>W ramach przeglądu uwzględniono i opisano dwa badania dotyczące ISA w populacji IA lub IM: <i>VITAL (Marty 2016)</i> oraz <i>SECURE (Maertens 2016)</i></p> | <p><u>VITAL</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ogólna odpowiedź częściowa w 42. dniu: 4 chorych ▪ choroba stabilna w 42. dniu: 16 pacjentów ▪ progresja choroby w 42. dniu: 1 chory ▪ 13 pacjentów zmarło (ocena w 42. dniu) ▪ nie stwierdzono istotnych obserwacji pod kątem oceny bezpieczeństwa <p><u>SECURE (izawukonazol vs worykonazol)</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ śmiertelność z jakiegokolwiek powodu w 42. dniu w populacji ITT: 19% vs 20%, ATD = -1,0% (95% CI: -7,8%, 5,7%) | <p>Dane od osób zdrowych wskazują na wysoką biodostępność ISA, jak i jego wysoki metabolizm wątrobowy, jak i wydłużony okres półtrwania w fazie eliminacji. Z kolei badania w populacji osób chorych pokazują, że regularne dawkowanie ISA prowadzi do osiągnięcia ekspozycji spełniającej parametry farmakodynamiczne dla celów skuteczności terapeutycznej.</p> |

Cresamba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

| Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania | Metodyka przeglądu | Włączone badania | Najważniejsze wyniki | Wnioski |
|---|--|------------------|--|---------|
| | <ul style="list-style-type: none"> • <u>Ocena AMSTAR 2</u>: odstąpiono od oceny | | <ul style="list-style-type: none"> ▪ ogólna odpowiedź na leczenie: 35% vs 36%, ATD = 1,6% (95% CI: -9,3%, 12,6%) (populacja mITT w momencie zakończenia leczenia [EOT]) ▪ istotnie rzadziej podczas terapii ISA stwierdzono zaburzenia skóry i tkanki podskórnej, zaburzenia oczu oraz zaburzenia wątroby i dróg żółciowych ▪ AEs związane z leczeniem: 42% vs 60%, $p < 0,001$ | |

Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W wyniku wykonanego 29 września 2021 r. wyszukiwania w 3 bazach danych uzyskano łącznie 1591 trafień: 428 w Pubmed, 1047 w Embase oraz 116 w Cochrane. Wśród nich zidentyfikowano 415 duplikatów.

Analiza tytułów i streszczeń objęła łącznie 1176 pozycji, spośród których 1094 wykluczono na tym etapie – 37 było opublikowanych w języku innym niż polski i angielski, 189 było doniesieniami konferencyjnymi, a 464 prezentowało opracowania wtórne lub poglądowe. W 405 rekordach prezentowano wyniki badań pierwotnych o nieodpowiedniej metodyce, 14 oceniało niewłaściwą interwencję, a 34 nieprawidłową populację.

Do analizy w pełnym tekście zakwalifikowano 33 publikacji, spośród których 19 nie spełniło kryteriów selekcji przyjętych w raporcie. Wśród wykluczonych publikacji, 12 wykluczono z uwagi na brak poszukiwanych punktów końcowych, natomiast 7 z uwagi na nieodpowiedni komparator.

Do raportu włączono więc 14 publikacji zidentyfikowanych w ramach przeprowadzonego wyszukiwania:

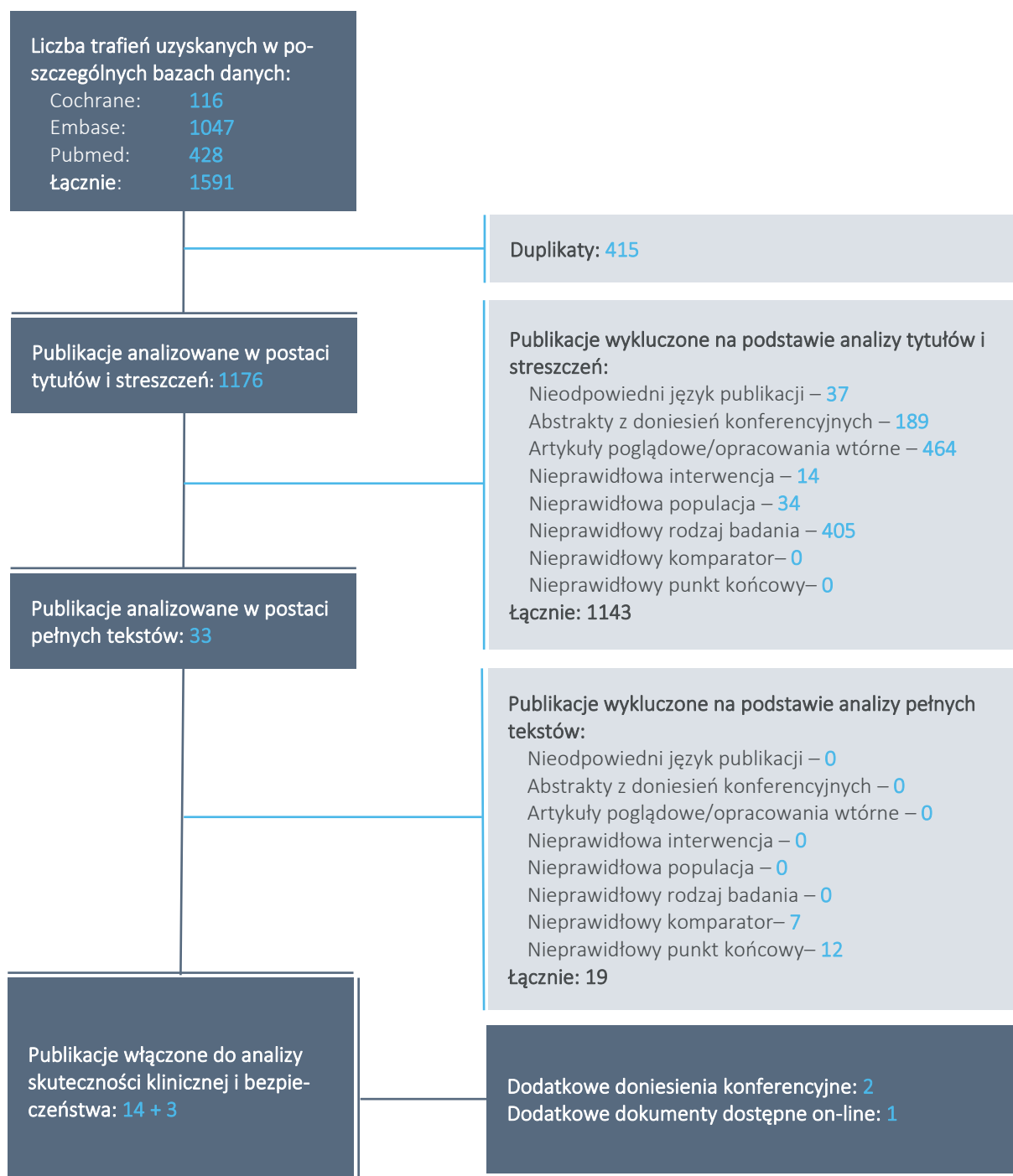
- 3 publikacje opisujące badanie z randomizacją *SECURE*, porównujące izawukonazol z worykonazolem: *Maertens 2016, Horn 2016, Kontoyiannis 2018*;
- 3 publikacje przedstawiające wyniki prospektywnego badania jednoramiennego (oraz kliniczno-kontrolne porównanie z amfoterycyną B) *VITAL: Marty 2016, Marty 2018* oraz *Perfect 2018*;
- 2 publikacje opisujące analizy post-hoc do obu badań *SECURE* oraz *VITAL: Durand 2021, Schwartz 2020*;
- 3 publikacje prezentujące wyniki analiz w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (*real life studies*): retrospektywne badania *Cheng 2020, Stull 2019* oraz prospektywne badanie *Zurl 2020*;
- 3 publikacje opisujące 2 badania wykorzystane w porównaniu pośrednim izawukonazolu z amfoterycyną B w postaci liposomalnej: badanie *GCAS* porównujące worykonazol z amfoterycyną B, opisane w publikacjach *Herbrecht 2002* oraz *Herbrecht 2015*, a także badanie porównujące amfoterycynę B z liposomalną postacią tego leku, opisane w publikacji *Leenders 1998*.

Przeprowadzone również wyszukiwanie doniesień konferencyjnych (spełniających przyjęte kryteria włączenia dla abstraktów) i w wyniku tego wyszukiwania uwzględniono 2 abstrakty, prezentujące dodatkowe dane dla badania *SECURE: Maertens 2016a* oraz *Heinz 2016*. Dodatkowo, odnaleziono również

podsumowanie raportu z badania klinicznego *VITAL*, udostępnione w serwisie internetowym sponsora badania, które również uwzględniono w analizie (*VITAL CSR Synopsis*). Szczegółową listę publikacji analizowanych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczeń przedstawiono w załączniku.

Proces wyszukiwania i selekcji pierwotnych badań klinicznych podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.



5 Izawukonazol *versus* worykonazol w leczeniu inwazyjnego zakażenia grzybiczego wywołanego grzybem z rodzaju *Aspergillus* lub innym gatunkiem grzyba strzępkowego – badanie *SECURE*

5.1 Opis metodyki włączonych badań

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono jedno badanie z randomizacją III fazy, z podwójnym zaślepieniem – próbę *SECURE*, w ramach której oceniono skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo izawukonazolu (ISA) względem worykonazolu (VOR), u chorych z inwazyjną chorobą grzybiczą wywołaną grzybem z rodzaju *Aspergillus* lub innym gatunkiem grzyba strzępkowego. Była to wieloośrodkowa (102 ośrodki w 26 krajach) próba oceniano hipotezę nie mniejszej skuteczności izawukonazolu względem worykonazolu (hipoteza *non-inferiority*). Badanie opisano w trzech publikacjach: *Maertens 2016*, która stanowiła główną publikację do badania, oraz *Horn 2016*, gdzie przedstawiono zużycie zasobów służby zdrowia, głównie w kontekście hospitalizacji pacjentów w ramach badania, a także wyniki oceny bezpieczeństwa według różnych podgrup, w tym poszukiwanej wyróżnionej ze względu na stopień upośledzenia czynności nerek oraz *Kontoyiannis 2018*, w której zaprezentowano wyniki z badania w kontekście występowania u chorych biorących w nim udział neutropenii, która ustąpiła lub takiej, która nie ustąpiła w danym punkcie czasowym próby. Ponadto w opisie uwzględniono również dwa doniesienia konferencyjne: *Maertens 2016a* – prezentującą wyniki w podziale na populację mITT (uzupełnienie części danych do publikacji głównej) oraz pacjentów z możliwą inwazyjną chorobą grzybiczą i *Heinz 2016*, w którym przedstawiono informacje na temat zaburzeń wątroby i dróg żółciowych u pacjentów z lub bez allo-HSCT.

Podsumowanie metodyki badania *SECURE* przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Charakterystyka metodyki badania *SECURE*.

| Hipoteza badawcza | Klasyfikacja AOTMIT/ punktacja Jadad | Okres obserwacji | Ocena mocy badania | Liczebność grup | Liczba ośrodków | Sponsor |
|------------------------|--------------------------------------|------------------|--------------------|--|--------------------------|---|
| <i>non-inferiority</i> | IIA/5 (R2; B2; W1) | Do 84 dni | tak | 258 vs 258 (populacja ITT) 257 vs 259 (populacja oceny bezpieczeństwa) 143 vs 129 (populacja mITT) 123 vs 108 (populacja myITT) | 102 ośrodki w 26 krajach | Astellas Pharma Global Development, Basilea Pharmaceutica International |

Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

Sponsorami badania były firmy Astellas Pharma Global Development oraz Basilea Pharmaceutica International. Badanie miało na celu wykazanie nie mniejszej skuteczności (ang. *non-inferiority*) izawukonazolu wobec worykonazolu – nie mniejszą skuteczność leku stwierdzano w przypadku uzyskania górnej granicy 95% przedziału ufności, wyznaczonego dla różnicy w odsetku zgonów (w czasie od rozpoczęcia leczenia do 42 dnia terapii) pomiędzy grupami w ramach populacji ITT, mniejszej lub równej 10 punktów procentowych. Pacjenci o nieznanym statusie przeżycia byli uwzględniani w przypadkach zgonów. Oszacowano, że potrzeba uwzględnić 255 chorych w każdej z ocenianych grup, by z mocą 80% wykazać nie mniejszą skuteczność izawukonazolu wobec worykonazolu w zakresie wpływu na śmiertelność pacjentów. Częstość zgonów z jakiegokolwiek przyczyny w okresie od przyjęcia pierwszej dawki leku do 42 dnia leczenia w populacji ITT (zdefiniowanej poniżej) była głównym punktem końcowym ocenianym w badaniu. Dodatkowe punkty końcowe obejmowały analizę częstości zgonów od podania pierwszej dawki leku do 84 dnia terapii, ocenę poszczególnych rodzajów odpowiedzi na leczenie oraz analizę bezpieczeństwa. Szczegółowe informacje odnośnie definicji ocenianych punktów końcowych podano w rozdziale poświęconym opisowi skuteczności klinicznej izawukonazolu. Różnice w odsetkach pacjentów uzyskujących określony punkt końcowy przedstawione przez autorów badania zostały obliczone metodą Cochrane-Mantel-Haenszela, z uwzględnieniem stratyfikacji względem regionu geograficznego, statusu przeszczepu komórek hematopoetycznych oraz aktywności współistniejącej choroby nowotworowej. Dodatkowo, autorzy przeprowadzili również testy wpływu poszczególnych charakterystyk wyjściowych na obserwowane wyniki (wieku, płci, rasy, pochodzenia etnicznego, wyjściowego stopnia neutropenii, BMI, szybkości przesączania kłębuszkowego oraz okresu, w którym pacjentów włączano do badania) – przyjęto $p < 0,15$ jako wartość graniczną dla istotności testu interakcji.

W tabeli poniżej podsumowano przepływ chorych w ramach badania *SECURE*.

Tabela 8. Przepływ pacjentów w badaniu *SECURE*.

| Etap badania | ISA | VOR |
|--|-------------|-------------|
| Skryning | 532 | |
| Wykluczeni na etapie skryningu | 5 (0,9%) | |
| Poddani randomizacji | 263 | 264 |
| Nie otrzymali leczenia | 5 (1,9%) | 6 (2,3%) |
| Populacja ITT (chorzy otrzymujący jakąkolwiek dawkę leku)[^] | 258 (98,1%) | 258 (97,7%) |
| Pacjenci, którzy ukończyli leczenie | 118 (44,9%) | 120 (45,5%) |
| Przedwczesne zakończenie leczenia | 140 (53,2%) | 138 (52,3%) |

Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

| Etap badania | ISA | VOR |
|---|--------------------|--------------------|
| niewystarczająca odpowiedź | 39 (27,9%) | 23 (16,7%) |
| AEs lub choroba współistniejąca | 31 (22,1%) | 53 (38,4%) |
| zgon | 17 (12,1%) | 21 (15,2%) |
| inne przyczyny | 53 (37,9%) | 41 (29,7%) |
| Pacjenci, którzy ukończyli badanie | 170 (64,6%) | 155 (58,7%) |
| Zakończenie udziału w badaniu przed pełnym okresem obserwacji | 88 (33,5%) | 103 (39,0%) |
| zgon | 56 (63,6%) | 67 (65,0%) |
| wycofanie zgody na udział w badaniu | 7 (8,0%) | 7 (6,8%) |
| niestawienie się na kolejne badania/urata z obserwacji | 8 (9,1%) | 9 (8,7%) |
| inne przyczyny | 17 (19,3%) | 20 (19,4%) |
| Populacja bezpieczeństwa (otrzymujący przepisane leczenie jako pierwszą dawkę) | 257 (97,7%) | 259 (98,1%) |
| brak potwierdzonej lub prawdopodobnej inwazyjnej choroby grzybiczej | 114 (43,3%) | 130 (49,2%) |
| Populacja mITT (potwierdzona lub prawdopodobna inwazyjna choroba grzybicza) | 143 (54,4%) | 129 (48,9%) |
| brak potwierdzonej lub prawdopodobnej aspergilozy | 20 (7,6%) | 21 (8,0%) |
| Populacja myITT (mykologiczna ITT- potwierdzona lub prawdopodobna aspergiloza) | 123 (46,8%) | 108 (40,9%) |

[^] w tym 1 pacjent przypisany do grupy izawukonazolu, który przez 7 dni otrzymywał worykonazol, a następnie doustnie izawukonazol – pacjent został uwzględniony w analizie skuteczności dla izawukonazolu oraz w analizie bezpieczeństwa dla worykonazolu.

Ogółem, w ramach badania skryningowi zostały poddane 532 osoby i na tym etapie wykluczono 5 chorych. Pozostali pacjenci zostali poddani randomizacji w stosunku 1:1, 263 chorych w grupie izawukonazolu (ISA) oraz 264 chorych w grupie worykonazolu (VOR). Nie wszyscy chorzy przydzielenie do grupy leczenia w wyniku randomizacji otrzymali je – 5 (1,9%) chorych z grupy ISA oraz 6 (2,3%) z grupy VOR nie otrzymało ani jednej dawki przepisane go leczenia i zostali wykluczeni z dalszej oceny. Populację chorych, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę przepisane go leczenia określono w badaniu jako populację ITT (co było niezgodne z klasyczną definicją tego terminu, rozumianego jako pacjentów poddanych randomizacji – dodatkowo, w ramach oceny *post-hoc*, prowadzono ocenę w klasycznie zdefiniowanej populacji ITT, obejmującej wszystkich chorych poddanych randomizacji) i liczyła ona po 258 chorych w obu grupach. W ramach badania wyróżniono także inne populacje (ISA vs VOR):

- populacja mITT (modyfikowana ITT) obejmująca chorych z populacji ITT z potwierdzoną lub prawdopodobną inwazyjną chorobą grzybiczą: 143 vs 129 chorych;
- populacja myITT (mykologiczna ITT) obejmująca chorych z populacji mITT z potwierdzoną lub prawdopodobną aspergilozą: 123 vs 108 chorych;

- populacja bezpieczeństwa: chorzy z populacji ITT, których pierwsza podana dawka leku była zgodna z zaplanowaną: 257 vs 259 chorych;
- populacja *per protocol*: chorzy z populacji ITT z wykluczeniem chorych spełniających ustalone wcześniej kryteria (np. spełnienie części kryteriów wykluczenia, otrzymanie zabronionego leczenia przez 3 kolejne dni, otrzymanie ocenianego leczenia przez mniej niż 7 dni): 172 vs 175 chorych.

Leczenie prowadzone w ramach badania planowo otrzymało 118 (44,9%) chorych z grupy ISA, oraz 120 (45,5%) z grupy worykonazolu, natomiast pozostali pacjenci zakończyli leczenie przedwcześnie z różnych przyczyn – najczęściej z powodu niewystarczającej odpowiedzi na leczenie: 39 (27,9%) w grupie ISA oraz 23 (16,7%) w grupie VOR. Natomiast ogólnie badanie planowo ukończyło 170 (64,6%) vs 155 (58,7%) chorych (ISA vs VOR), przy czym najczęstszą przyczyną przedwczesnego zakończenia udziału w badaniu był zgon, który wystąpił u 56 (63,6%) chorych z grupy izawukonazolu, oraz u 67 (65,0%) chorych z grupy worykonazolu. Utrata chorych z obserwacji była na podobnym poziomie w obu grupach: 8 (9,1%) w grupie ISA oraz 9 (8,7%) w grupie VOR.

Ogółem, badanie *SECURE* było próbą bardzo dobrej jakości – próba uzyskała 5/5 punktów w ocenie skali Jadad. W badaniu przeprowadzono centralną randomizację z wykorzystaniem interaktywnego systemu komputerowego, w układzie 1:1. Randomizację prowadzono w blokach o rozmiarze 4 i wprowadzono stratyfikację pod względem regionu geograficznego, statusu przeszczepu macierzystych komórek hemopoetycznych, oraz aktywności współistniejącej choroby nowotworowej. W badaniu wprowadzono podwójne zaślepienie – pacjenci oraz personel odpowiedzialny za opiekę nad pacjentem, a także personel poza szpitalny uczestniczący w badaniu, nie byli świadomi przypisanej interwencji dla danego pacjenta – wyjątek stanowili pracownicy farmacji, przygotowujący preparaty przeznaczone do podania pacjentom. Zaślepienie interwencji u pacjentów utrzymywano przez zastosowanie placebo w grupie izawukonazolu (podawanego raz dziennie), które podawano jako drugą dawkę leku w celu dopasowania do dawkowania worykonazolu stosowanego dwa razy dziennie. W badaniu opisano przebieg pacjentów w trakcie jego trwania oraz podano informacje o utracie chorych z obserwacji (dane te omówiono w akapitach powyżej).

Przeprowadzono również ocenę ryzyka pojawienia się błędu systematycznego podczas oceny poszczególnych punktów końcowych w ramach badania *SECURE* – ocenę wykonano przy użyciu narzędzia RoB2 opracowanego przez *Cochrane Collaboration*. Szczegółowe wyniki procesu oceny przedstawiono w

załączniku do niniejszej analizy, natomiast wyniki oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniu podsumowano w tabeli poniżej.

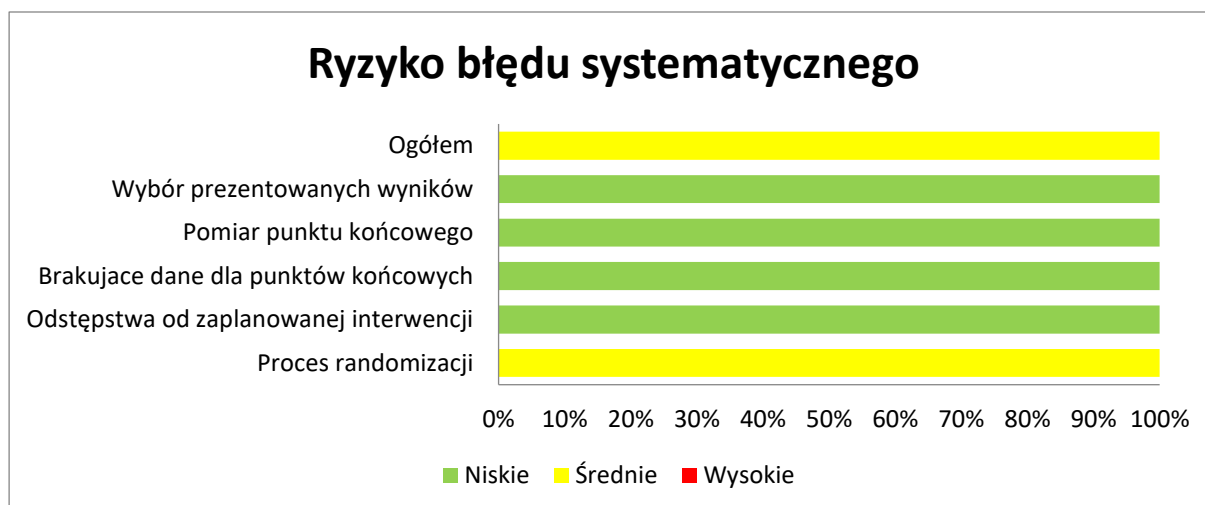
Tabela 9. Podsumowanie oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego dla wybranych punktów końcowych badania *SECURE*.

| Punkt końcowy | Proces randomizacji | Odstępstwa od zaplanowanej interwencji | Brakujące dane dla punktów końcowych | Pomiar punktu końcowego | Wybór prezentowanych wyników | Ogółem |
|--|---------------------|--|--------------------------------------|-------------------------|------------------------------|---------|
| Częstość zgonów w czasie do 42 dnia leczenia (populacja ITT) | Średnie | Niskie | Niskie | Niskie | Niskie | Średnie |
| Ogólna odpowiedź na leczenie (populacja mITT) | Średnie | Niskie | Niskie | Niskie | Niskie | Średnie |

Zarówno ocena częstości zgonów w czasie do 42 dni leczenia w populacji ITT (główny punkt końcowy badania), jak i ocena ogólnej odpowiedzi na leczenie wskazywała w większości rozpatrywanych kategorii na niskie ryzyko pojawienia się błędu systematycznego. Jedynie w ramach oceny procesu randomizacji ryzyko pojawienia się błędu systematycznego oceniono na średnie, co skutkowało również oszacowaniem na średnie ryzyka wystąpienia błędu systematycznego ogółem. Ocena ta wynikała z faktu odnotowania istotnych różnic w wyjściowej charakterystyce pacjentów – w grupie izawukonazolu uwzględniono istotnie mniej pacjentów z ostrą białaczką szpikową, w porównaniu do grupy kontrolnej. Nie jest jasne, w jaki sposób różnice te mogły przełożyć się na wyniki oceny skuteczności klinicznej lub bezpieczeństwa terapii uwzględnianych w badaniu.

Wyniki oceny ryzyka pojawienia się błędu systematycznego w badaniu *SECURE* podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 2. Podsumowanie ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniu SECURE.



5.2 Charakterystyka włączonej populacji

5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

W tabeli poniżej przedstawiono kryteria włączenia oraz wykluczenia pacjentów ocenianych w ramach badania SECURE.

Tabela 10. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania SECURE.

| Kryterium | Opis |
|----------------------|--|
| Kryteria włączenia | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Mężczyźni lub kobiety w wieku 18 lat lub więcej ▪ Inwazyjna choroba grzybicza (udowodniona, prawdopodobna [ang. <i>probable</i>] lub możliwa [ang. <i>possible</i>]) wywołana grzybami z rodzaju <i>Aspergillus</i> lub innymi grzybami strzępkowymi ▪ Możliwość wyrażenia świadomej zgody na udział w badaniu ▪ Możliwość i chęć wypełniania założeń protokołu badania ▪ W przypadku kobiet: brak ciąży oraz brak karmienia piersią |
| Kryteria wykluczenia | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Alergie, nadwrażliwość lub jakiegokolwiek ciężkie reakcje na leki z grupy azoli, lub którykolwiek ze składników stosowanych preparatów ▪ Przeciwwskazania do stosowania worykonazolu, w tym schorzenia sercowo-naczyniowe ▪ Wysokie ryzyko wystąpienia wydłużenia odstępu QT/QTc (np. wyjściowe wydłużenie odstępu QTcF \geq 500 ms, czynniki ryzyka wystąpienia <i>torsade de pointes</i>, stosowanie innych leków mogących wydłużyć odstęp QT/QTc) ▪ Upośledzenie czynności wątroby: całkowita bilirubina \geq 3 \times GGN, ALT lub AST \geq 5 \times GGN lub obecność marskości lub przewlekłej niewydolności wątroby ▪ Stosowanie (w ciągu 5 dni przed rozpoczęciem leczenia w ramach badania) dodatkowych leków: sirolimusu, efawireny, ritonawiru, astemizolu, cyzaprydu, ryfampiny/rymfampicyny, ryfabutynu, alkaloidów ergolinowych, długo działających barbituranów, karbamazepiny, pymozydu, chinidyny, neostygminy, terfenadyny, ketokonazolu, kwasu walproinowego, preparatów dziurawca ▪ Obecność infekcji grzybiczych wywołanych innymi patogenami niż uwzględniane, lub pacjenci z mukormykozą lub zakażeniem <i>Scedosporium prolificans</i> ze spodziewanym brakiem odpowiedzi na leczenie worykonazolem ▪ Pacjenci z przewlekłą aspergilozą, grzybnikiem kropidlakowym (ang. <i>aspergilloma</i>), lub alergiczną aspergilozą oskrzelowo-płucną (ABA, ang. <i>allergic bronchopulmonary aspergillosis</i>) |

| Kryterium | Opis |
|-----------|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Wyniki badań mikrobiologicznych lub inne uwarunkowania, które wskazywały na inne przyczyny objawów zgodnych z objawami aspergilozy ▪ Otrzymanie więcej niż łącznie 4 dawki itrakonazolu, worykonazolu lub pozakonazolu w ciągu 7 dni przed otrzymaniem pierwszej dawki leku w ramach badania (pacjenci z objawami inwazyjnej choroby grzybiczej podczas wcześniejszej terapii profilaktycznej, trwającej przynajmniej 14 dni, w ramach której stosowano amfoterycynę B lub echinokandynę, lub którzy otrzymywali wcześniej flutykazonu niezależnie od czasu trwania takiego leczenia, mogli zostać włączeni do badania) ▪ Zakażenie wirusem HIV z liczbą komórek CD4 < 200 lub stwierdzona choroba AIDS ▪ Stany zdrowotne (lub inne) pacjentów mogące wpłynąć na możliwość przestrzegania protokołu badania, lub wpływać na wyniki oceny skuteczności ▪ Schorzenia współistniejące, które w ocenie badacza mogły wpłynąć na bezpieczeństwo pacjentów podczas udziału w badaniu ▪ Wcześniejszy udział w innym badaniu III fazy dotyczącym izawukonazolu ▪ Leczenie jakimkolwiek lekiem eksperymentalnym w ciągu 30 dni przed przyjęciem pierwszej dawki leku w ramach badania, z wyjątkiem otrzymania takiego leczenia w ramach otwartych protokołów ▪ Pacjenci z przewidywaną dalszą długością życia 30 dni lub mniej, lub chorzy wymagający mechanicznego wspomaganie oddychania ▪ Masa ciała ≤ 40 kg ▪ Umiarkowane do ciężkiego upośledzenie czynności nerek, z klirensiem kreatyniny < 50 ml/min lub koniecznością stosowania dializ w trakcie planowanego leczenia |

W badaniu *SECURE* uwzględniono dorosłych chorych bez względu na płeć, u których stwierdzono lub podejrzewano (prawdopodobna lub możliwa, ang. *probable or possible*) inwazyjną chorobę grzybiczą – wywołaną grzybami z rodzaju kropidlaków (*Aspergillus*), lub innymi grzybami pleśniowymi (strzępkowymi). Kwalifikowani do badania pacjenci musieli wyrazić chęć wypełnienia założeń protokołu, a także mieć możliwość wyrażenia świadomej zgody na udział w badaniu. W przypadku kobiet wymagano braku ciąży i braku karmienia piersią.

Autorzy przedstawili szczegółowo szereg kryteriów wykluczenia, które dokładnie przedstawiono w tabeli powyżej. W większości przypadków kryteria te dotyczyły chorób współistniejących, stanów klinicznych oraz czynności narządów, które uniemożliwiały pacjentom udział w badaniu, w tym alergię na stosowane leki lub składniki stosowanych preparatów. Z badania wykluczono również pacjentów z innymi infekcjami grzybiczymi niż określone w kryteriach włączenia, w szczególności chorych z mukormykozą lub zakażeniem *Scedosporium prolificans*, u których spodziewano się braku odpowiedzi na leczenie worykonazolem. Pacjenci ze specyficzną postacią choroby grzybiczej – przewlekłą aspergilozą, grzybniakiem kropidlakowym (ang. *aspergilloma*), lub alergiczną aspergilozą oskrzelowo-płucną (ABA, ang. *allergic bronchopulmonary aspergillosis*) również byli wykluczani.

5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

Informacje odnośnie charakterystyk wyjściowych pacjentów uwzględnionych w badaniu *SECURE* (dla populacji ITT) zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób włączonych do badania *SECURE*, populacja ITT.

| Charakterystyka pacjentów | ISA | VOR |
|---|-------------|-------------|
| Liczba chorych | 258 | 258 |
| Średni wiek (SD) [lata] | 51,1 (16,2) | 51,2 (15,9) |
| Średni wskaźnik BMI [kg/m ²] | 24,2 | 23,7 |
| Płeć, n (%*) | | |
| Mężczyźni | 145 (56,2%) | 163 (63,2%) |
| Kobiety | 113 (43,8%) | 95 (36,8%) |
| Region geograficzny, n (%*) | | |
| Ameryka Północna | 30 (11,6%) | 28 (10,9%) |
| Europa Zachodnia, Australia, Nowa Zelandia | 105 (40,7%) | 107 (41,5%) |
| Inne | 123 (47,7%) | 123 (47,7%) |
| Czynniki ryzyka, n (%*) | | |
| Nowotwory hematologiczne | 211 (81,8%) | 222 (86,0%) |
| Przeszczep allogeniczny szpiku/komórek krwiotwórczych | 54 (20,9%) | 51 (19,8%) |
| Aktywna choroba nowotworowa w momencie włączenia do badania | 173 (67,1%) | 187 (72,5%) |
| Absolutna liczba neutrofilii < 500/mm ³ | 163 (63,2%) | 175 (67,8%) |
| Stosowanie leków immunosupresyjnych (supresja limfocytów T) | 111 (43,0%) | 109 (42,2%) |
| Stosowanie kortykosteroidów | 48 (18,6%) | 39 (15,1%) |
| Szacowane przesączenie kłębuszkowe (eGFR według metody MDRD), n (%*) | | |
| <60 ml/min na 1,73 m ² | 20 (7,8%) | 33 (12,8%) |
| ≥ 60 ml/min na 1,73 m ² | 231 (89,5%) | 217 (84,1%) |
| brakujące dane | 7 (2,7%) | 8 (3,1%) |
| Główna choroba współistniejąca, n (%*) | | |
| Ostra białaczka szpikowa | 99 (38,4%) | 126 (48,8%) |
| Ostra białaczka limfoblastyczna | 30 (11,6%) | 24 (9,3%) |
| Chłoniak | 33 (12,8%) | 24 (9,3%) |

Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

| Charakterystyka pacjentów | ISA | VOR |
|---|-------------|-------------|
| Zespół mielodysplastyczny | 23 (8,9%) | 14 (5,4%) |
| Przewlekła białaczka limfocytowa | 10 (3,9%) | 13 (5,0%) |
| Niedokrwistość aplastyczna | 9 (3,5%) | 7 (2,7%) |
| Przewlekła białaczka szpikowa | 5 (1,9%) | 8 (3,1%) |
| Szpiczak mnogi | 5 (1,9%) | 7 (2,7%) |
| Przewlekła choroba obturacyjna płuc | 5 (1,9%) | 3 (1,2%) |
| Chłoniak Hodgkina | 2 (0,8%) | 3 (1,2%) |
| Cukrzyca | 4 (1,6%) | 0 (0,0%) |
| Pewność diagnozy, n (%*) | | |
| Potwierdzona (ang. <i>proven</i>) inwazyjna choroba grzybicza | 29 (11,2%) | 36 (14,0%) |
| Prawdopodobna (ang. <i>probable</i>) inwazyjna choroba grzybicza | 114 (44,2%) | 93 (36,0%) |
| Możliwa (ang. <i>possible</i>) inwazyjna choroba grzybicza | 88 (34,1%) | 108 (41,9%) |
| Brak inwazyjnej choroby grzybiczej | 27 (10,5%) | 21 (8,1%) |
| Kryteria mykologiczne, n (%*) | | |
| Brak dostępnych dowodów mykologicznych | 92 (35,7%) | 113 (43,8%) |
| Dodatni wynik testu galaktomannanowego | 91 (35,3%) | 94 (36,4%) |
| Cytologiczne (badanie niesterylne), mikroskopowe lub posiewowe dowody na inwazyjną chorobę grzybiczą | 59 (22,9%) | 39 (15,1%) |
| Cytologiczne (badanie sterylne), histopatologiczne lub posiewowe dowody inwazyjnej choroby grzybiczej | 30 (11,6%) | 34 (13,2%) |
| Autopsja | 1 (0,4%) | 7 (2,7%) |

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Ogółem, charakterystyki pacjentów uwzględnionych w badaniu *SECURE* były zbliżone pomiędzy analizowanymi grupami. W obu grupach uwzględniono po 258 pacjentów, w średnim wieku 51 lat, charakteryzujących się wskaźnikiem masy ciała wynoszącym średnio 24 kg/m². W grupie izawukonazolu uwzględniono nieco mniejszą liczbę mężczyzn niż w grupie kontrolnej (56,2% vs 63,2%), ale różnice te nie były znamienne statystycznie ($p = 0,1073$) – ponadto, autorzy badania zwrócili również uwagę na mniejszy odsetek chorych z ostrą białaczką szpikową w grupie izawukonazolu (38,4% vs 48,8%) i w przypadku tego parametru różnice były istotne ($p = 0,0174$), nie jest jednak jasne czy i jak różnice te mogły wpływać na wyniki oceny wzajemnej skuteczności izawukonazolu oraz worykonazolu. W ramach oceny charakterystyk wyjściowych pacjentów zidentyfikowano również istotne różnice w odsetku pacjentów, u których

Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

dowody mykologiczne na inwazyjną grzybicę pochodziły z niesterylnych badań cytologicznych, histopatologicznych lub posiewów mikrobiologicznych – takich pacjentów było 22,9% w grupie izawukonazolu, w porównaniu do 15,1% w grupie kontrolnej ($p = 0,0266$), jednak jest mało prawdopodobne, by różnica ta przekładała się na wyniki badania.

Wśród obecnych czynników ryzyka rozwoju inwazyjnej choroby grzybiczej, najczęściej obserwowano nowotwory hematologiczne (81,8% vs 86,0%), wśród których najczęściej występowała wspomniana już ostra białaczka szpikowa. Obecność aktywnej choroby nowotworowej w momencie włączenia do badania również była częstym czynnikiem ryzyka, obecnym u 67,1% chorych z grupy ISA i u 72,5% chorych z grupy VOR. Często obserwowanym czynnikiem ryzyka była również ogólnie niska liczba neutrofilii ($< 500/\text{mm}^3$), odnotowana u 63,2% chorych z grupy izawukonazolu, oraz u 67,8% chorych z grupy worykonazolu.

Pacjenci uwzględnieni w ocenie mieli najczęściej prawdopodobną inwazyjną chorobę grzybiczą (44,2% vs 36,0%), natomiast potwierdzenie choroby uzyskano u 11,2% chorych z grupy interwencji oraz 14,0% chorych z grupy kontrolnej – pacjenci ci (z potwierdzoną lub prawdopodobną inwazyjną chorobą grzybiczą) stanowili populację określaną w badaniu jako mITT (zmodyfikowana ITT), liczącą 143 osoby otrzymujące izawukonazol, oraz 129 otrzymujące worykonazol. Dla populacji tej autorzy badania przedstawili również podsumowanie dotyczące charakteru choroby inwazyjnej (zidentyfikowane gatunki grzybów) oraz jej umiejscowienia. Dane te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 12. Charakterystyka mykologiczna pacjentów uwzględnionych w populacji mITT, badanie SE-CURE.

| Charakterystyka pacjentów | ISA | VOR |
|---|------------|------------|
| Liczba chorych | 143 | 129 |
| Patogeny wywołujące chorobę | | |
| Gatunki wyłącznie z rodzaju <i>Aspergillus</i> | 49 (34,3%) | 39 (30,2%) |
| <i>A. fumigatus</i> | 32 (22,4%) | 21 (16,3%) |
| <i>A. flavus</i> | 10 (7,0%) | 12 (9,3%) |
| <i>A. niger</i> | 6 (4,2%) | 2 (1,6%) |
| <i>A. terreus</i> | 4 (2,8%) | 2 (1,6%) |
| <i>A. usti</i> | 0 (0,0%) | 1 (0,8%) |
| <i>Aspergillus sp.</i> | 1 (0,7%) | 3 (2,3%) |
| <i>A. sydowi</i> | 1 (0,7%) | 0 (0,0%) |

Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

| Charakterystyka pacjentów | ISA | VOR |
|---|-------------|-------------|
| Gatunki z rodzaju <i>Aspergillus</i> wraz z innymi grzybami strzępkowymi | 3 (2,1%) | 1 (0,8%) |
| <i>A. fumigatus</i> | 0 (0,0%) | 1 (0,8%) |
| <i>A. flavus</i> | 1 (0,7%) | 0 (0,0%) |
| <i>A. terreus</i> | 1 (0,7%) | 0 (0,0%) |
| <i>Aspergillus sp.</i> | 1 (0,7%) | 0 (0,0%) |
| <i>Lichtheimia corymbifera</i> | 1 (0,7%) | 0 (0,0%) |
| <i>Lichtheimia sp.</i> | 1 (0,7%) | 0 (0,0%) |
| <i>Scedosporium sp.</i> | 1 (0,7%) | 1 (0,8%) |
| Gatunki z rodzaju innego niż <i>Aspergillus</i> | 5 (3,5%) | 6 (4,7%) |
| <i>Rhizopus sp.</i> | 1 (0,7%) | 0 (0,0%) |
| <i>Mucor sp.</i> | 0 (0,0%) | 1 (0,8%) |
| <i>Fusarium solani</i> | 2 (1,4%) | 0 (0,0%) |
| <i>Fusarium sp.</i> | 1 (0,7%) | 3 (2,3%) |
| <i>Exserohilum rostratum</i> | 0 (0,0%) | 1 (0,8%) |
| <i>Talaromyces marnefei</i> | 0 (0,0%) | 1 (0,8%) |
| <i>Talaromyces sp.</i> | 0 (0,0%) | 1 (0,8%) |
| <i>Trichosporan inkin</i> | 1 (0,7%) | 0 (0,0%) |
| Grzyby strzępkowe (bez wyszczególnienia gatunku) | 14 (9,8%) | 15 (11,6%) |
| Diagnoza jedynie w oparciu o dodatni wynik testu galaktomannanowego | 72 (50,3%) | 68 (52,7%) |
| Umiejscowienie choroby | | |
| Jedynie dolny odcinek dróg oddechowych | 116 (81,1%) | 107 (82,9%) |
| Dolny odcinek dróg oddechowych wraz z innymi narządami | 12 (8,4%) | 15 (11,6%) |
| Jedynie infekcje poza dolnym odcinkiem dróg oddechowych | 15 (10,5%) | 7 (5,4%) |

W przypadku niemal połowy osób, rodzaj patogenu nie były określony, a diagnozę inwazyjnej choroby grzybiczej stawiano w oparciu o dodatni wynik testu galaktomannanowego: taka sytuacja dotyczyła 50,3% chorych z grupy ISA oraz 52,7% pacjentów z grupy worykonazolu. U pozostałych pacjentów z populacji mITT najczęściej obserwowano infekcję grzybami z rodzaju *Aspergillus*: 34,3% vs 30,2% odpowiednio w grupie ISA oraz VOR. Pozostałe przypadki obejmowały infekcje gatunku z rodzaju *Aspergillus* oraz innych grzybów strzępkowych, infekcje jedynie gatunkami z innego rodzaju niż kropidlaki oraz infekcje niesprecyzowanymi gatunkami grzybów pleśniowych. Najczęstszym miejscem infekcji był dolny

Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

odcinek dróg oddechowych i u większości chorych było to jedyne miejsce infekcji: 81,1% vs 82,9%, ISA vs VOR.

W dwóch kolejnych tabelach zaprezentowano informacje na temat populacji wykorzystanych w anali-
zach przedstawionych w doniesieniach konferencyjnych *Maertens 2016a* (bardziej szczegółowa charak-
terystyka populacji mITT oraz podgrupy pacjentów z możliwą inwazyjną chorobą grzybiczą) i *Heinz 2016*
(populacja chorych z lub bez allo-HSCT).

Tabela 13. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób włączonych do badania *SECURE*,
populacja mITT oraz chorzy z możliwą inwazyjną chorobą grzybiczą.

| Charakterystyka pacjentów | Populacja mITT | | Chorzy z możliwą inwazyjną chorobą grzybiczą | |
|---|----------------|---------------|--|---------------|
| | ISA (N = 143) | VOR (N = 129) | ISA (N = 88) | VOR (N = 108) |
| Średni wiek (SD) [lata] | 50,8 (16,5) | 51,8 (14,6) | 52,4 (15,6) | 50,3 (16,5) |
| Liczba mężczyzn (%) | 81 (56,6%) | 84 (65,1%) | 52 (59,1%) | 65 (60,2%) |
| Średni czas trwania leczenia (zakres) [dni] | 49,2 (1-102) | 47,4 (1-88) | 46,4 (2-87) | 46,6 (1-88) |
| Hematologiczny nowotwór złośliwy (%) | 112 (78,3%) | 105 (81,4%) | 81 (92,0%) | 106 (98,1%) |
| Niekontrolowany nowotwór złośliwy (%) | 89 (62,2%) | 89 (69,0%) | 69 (78,4%) | 87 (80,6%) |
| Neutropenia (%) | 88 (61,5%) | 73 (56,6%) | 69 (78,4%) | 93 (86,1%) |
| Stosowanie kortykosteroidów (%) | 30 (21,0%) | 30 (23,3%) | 13 (14,8%) | 8 (7,4%) |
| Użycie immunosupresantów komórek T (%) | 59 (41,3%) | 61 (47,3%) | 41 (46,6%) | 44 (40,7%) |
| Rasa, n (%) | | | | |
| Biała | 115 (80,4%) | 92 (71,9%) | 78 (88,6%) | 89 (82,4%) |
| Inna | 28 (19,6%) | 36 (27,9%) | 10 (11,4%) | 19 (17,6%) |
| Bd. | 0 (0%) | 1 (0,8%) | 0 (0%) | 0 (0%) |

Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

Tabela 14. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób włączonych do badania *SECURE*, chorzy z allo-HSCT i bez allo-HSCT.

| Charakterystyka pacjentów | Chorzy z allo-HSCT | | Chorzy bez allo-HSCT | |
|--|--------------------|--------------|----------------------|---------------|
| | ISA (N = 54) | VOR (N = 51) | ISA (N = 203) | VOR (N = 208) |
| Średni wiek (zakres) [lata] | 51 (18-73) | 44 (21-69) | 56 (17-82) | 55 (18-87) |
| Liczba mężczyzn (%) | 30 (55%) | 41 (80%) | 115 (57%) | 122 (59%) |
| Rasa, n (%) | | | | |
| Biała | 45 (83%) | 42 (82%) | 115 (57%) | 122 (59%) |
| Inna | 9 (17%) | 9 (18%) | 37 (18%) | 58 (28%) |
| Czynniki ryzyka, n (%*) | | | | |
| Niekontrolowany nowotwór złośliwy (diagnoza lub nowa/aktywna choroba lub nawrót) | 24 (44%) | 25 (49%) | 149 (73%) | 162 (78%) |
| Neutropenia (wyjściowa całkowita liczba neutrofilów < 0,5 × 10 ⁹ /l) | 26 (48%) | 22 (43%) | 137 (67%) | 153 (74%) |
| Hematologiczny nowotwór złośliwy | 51 (94%) | 50 (98%) | 160 (80%) | 172 (83%) |
| Stosowanie kortykosteroidów | 16 (30%) | 18 (35%) | 32 (16%) | 21 (10%) |
| Użycie immunosupresantów komórek T (%) | 40 (74%) | 40 (78%) | 71 (35%) | 69 (33%) |
| Główna choroba współistniejąca, n (%*) | | | | |
| Ostra białaczka szpikowa | 19 (35%) | 19 (37%) | 80 (39%) | 107 (52%) |
| Ostra białaczka limfoblastyczna | 11 (20%) | 9 (18%) | 19 (9%) | 15 (7%) |
| Przewlekła białaczka limfocytowa | 3 (6%) | 6 (12%) | 7 (3%) | 7 (3%) |
| Inne | 21 (39%) | 17 (33%) | 93 (46%) | 75 (36%) |

5.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

Chorych uwzględnionych w badaniu *SECURE* przydzielono losowo (w stosunku 1:1) do dwóch ramion leczenia: izawukonazolu (ISA) oraz worykonazolu (VOR). Pacjenci w grupie ISA otrzymywali 200 mg izawukonazolu: początkowo (pierwszy i drugi dzień) 3 razy dziennie w formie dożylniej, następnie lek

Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

stosowano raz dziennie, w podaniu dożylnym lub doustnym (tabletki). W grupie VOR chorzy otrzymywali worykonazol: 6 mg/kg masy ciała w postaci wlewu dożylnego dwa razy dziennie pierwszego dnia oraz 4 mg/kg masy ciała w postaci wlewu dożylnego dwa razy dziennie drugiego dnia. Od trzeciego dnia lek podawano dwa razy dziennie, w postaci dożylnej (4 mg/kg masy ciała) lub doustnej (tabletki w dawce 200 mg). Z uwagi na fakt, że worykonazol stosowano dwa razy dziennie, a izawukonazol – raz dziennie, w celu utrzymania zaślepienia chorzy z grupy ISA otrzymywali również placebo 12 godzin po podaniu dawki leku (symulacja dwukrotnego podania).

Badacze podali, że łączna długość terapii była podobna zarówno w populacji bezpieczeństwa, jak i w populacji ITT. Mediana czasu trwania dawkowania ISA wyniosła 45 dni (IQR: 13; 83; w tym 5 dożylnych i 60 doustnych), a dawkowania VOR 47 dni (IQR: 13; 83; w tym 5 dożylnych i 53 doustne). 400 (78%) pacjentów przeszło z terapii dożylnej na doustną – 194 w grupie ISA i 206 w grupie VOR.

Szczegóły odnośnie terapii stosowanych w ramach badania podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 15. Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane w ramach próby *SECURE*.

| Element oceny | Interwencja | Kontrola |
|-----------------------|---|---|
| Stosowane leczenie | Izawukonazol (ISA) Siarczan izawukonazonium 372 mg (odpowiada 200 mg izawukonazolu) podawany dożylnie 3 razy dziennie w dniach 1 i 2, następnie izawukonazol podawany dożylnie lub doustnie w dawce 200 mg raz dziennie (po 12 godzinach od podania chorzy otrzymywali również placebo, aby utrzymać zaślepienie względem worykonazolu podawanego dwa razy dziennie) w dniach 3 i kolejnych | Worykonazol (VOR) Worykonazol w dawce 6 mg/kg masy ciała dożylnie 2 razy dziennie w 1 dniu, następnie w dawce 4 mg/kg masy ciała 2 razy dziennie w 2 dniu. Od dnia 3 worykonazol podawano dwa razy dziennie, w formie dożylnej (4 mg/kg masy ciała dwa razy dziennie), lub doustnej (200 mg dwa razy dziennie). |
| Czas trwania leczenia | Leczenie prowadzono maksymalnie przez 84 dni | |
| Modyfikacje leczenia | W badaniu nie dozwolono monitorowania terapeutycznych dawek leku (w celu utrzymania zaślepienia) | |
| Leczenie dodatkowe | Nie podano informacji odnośnie dozwolonego/zabronionego leczenia dodatkowego | |

Leczenie było prowadzone maksymalnie przez 84 dni i nie dozwolono monitorowania terapeutycznego dawki leku, w celu uniknięcia ryzyka zniesienia zaślepienia. Autorzy nie przedstawili informacji dotyczących dozwolonego lub zabronionego leczenia dodatkowego.

5.4 Skuteczność kliniczna

W badaniu *SECURE*, w ramach oceny skuteczności klinicznej rozpatrywano częstość zgonów w danym czasie oraz odpowiedź na leczenie. Definicje tych punktów końcowych przedstawiono w tabeli poniżej.

Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

Tabela 16. Definicje punktów końcowych oceny skuteczności klinicznej uwzględnionych w badaniu *SECURE*.

| Oceniany punkt końcowy | Definicja |
|--|---|
| Całkowita śmiertelność (ang. <i>all-cause mortality</i>) | <p>Odsetek chorych zmarłych z jakiegokolwiek przyczyny (do zgonów zaliczano również chorych o nieznanym statusie przeżycia w momencie oceny), od dnia podania pierwszej dawki leku do dnia oceny (wyniki podano po 42 i po 84 dniach).</p> <p>Ocenę częstości zgonów wykonano w populacji ITT oraz pozostałych wyróżnionych w ramach badania. Ocena w populacji ITT była głównym punktem końcowym badania <i>SECURE</i></p> |
| Kliniczna odpowiedź na leczenie | <p>Ocena według niezależnej komisji:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Powodzenie leczenia: <ul style="list-style-type: none"> • Ustąpienie wszystkich podmiotowych i przedmiotowych objawów klinicznych przypisywanych IFD. • Częściowe ustąpienie podmiotowych i przedmiotowych objawów klinicznych przypisywanych IFD. ▪ Niepowodzenie leczenia: brak ustąpienia jakichkolwiek podmiotowych i przedmiotowych objawów klinicznych i/lub ich pogorszenie lub brak oceny/brak danych. ▪ Brak możliwości oceny: podmiotowe i przedmiotowe objawy kliniczne wyjściowo nieobecne oraz brak rozwoju objawów przypisywanych IFD po rozpoczęciu badania. |
| Mykologiczna odpowiedź na leczenie | <p>Ocena według niezależnej komisji:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Powodzenie leczenia: <ul style="list-style-type: none"> • Eradykacja patogenu. • Przepuszczalna eradykacja patogenu. ▪ Niepowodzenie leczenia: obecność patogenu lub podejrzenie obecności patogenu lub brak oceny/brak danych. ▪ Brak możliwości oceny: brak dostępnej wyjściowej oceny mykologicznej. |
| Radiologiczna odpowiedź na leczenie | <p>Ocena według niezależnej komisji:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Powodzenie leczenia: <ul style="list-style-type: none"> • Ocena w dniu 42: poprawa o $\geq 25\%$ względem stanu wyjściowego • Ocena w dniu 84: poprawa o $\geq 50\%$ względem stanu wyjściowego • Ocena w dniu EOT: poprawa o $\geq 25\%$ względem stanu wyjściowego w przypadku zakończenia leczenia przed 42 dniem; poprawa o $\geq 50\%$ względem stanu wyjściowego, w przypadku, gdy zakończenie nastąpiło po 42 dniu ▪ Niepowodzenie leczenia ▪ Brak możliwości oceny radiologicznej wyjściowo lub brak wyniku oceny w trakcie leczenia u pacjentów z wyjściową obecnymi dowodami choroby w obrazie radiologicznym |
| Ogólna odpowiedź na leczenie | Ogólna odpowiedź na leczenie była wypadkową odpowiedzi klinicznej, mykologicznej oraz radiologicznej |

W badaniu nie dozwolono monitorowania terapeutycznych dawek leku (w celu utrzymania zaślepienia). Leczenie prowadzono maksymalnie przez 84 dni. Ocenę objawów klinicznych oraz badania fizykalne prowadzono w momencie skryningu i na wszystkich wizytach po 3 dniu leczenia (7, 14, 28, 42, 63 oraz 84

Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

dzień) lub na końcu leczenia (EOT, jeśli nastąpiło przed 84 dniem), a także na wizycie następującej po 4 tygodniach od ostatniej dawki leku. Ocenę radiologiczną oraz mykologiczną prowadzono pomiędzy skryningiem, a 7 dniem leczenia, w dniach 42 oraz 84, a także na końcu leczenia (EOT). Dodatkowe oceny mogły być wykonane w razie konieczności w trakcie okresu obserwacji.

W ramach badania powołano niezależną komisję analizującą dane, która składała się z ekspertów w zakresie chorób inwazyjnych, zaślepioną pod względem informacji o przydziale chorych do poszczególnych grup leczenia. Komisja ta niezależnie potwierdzała diagnozę inwazyjnej choroby grzybiczej w momencie włączenia do badania (uwzględniając dane do 7 dnia od włączenia). Komisja przeprowadziła również ocenę odpowiedzi na terapię (kliniczną, mykologiczną, radiologiczną oraz ocenę ogólnej odpowiedzi) na końcu leczenia, po 42 dniach oraz po 84 dniach leczenia. Ocena wymagała konsensusu trzech członków komisji.

5.4.1 Śmiertelność całkowita

Informacje o częstości zgonów w określonym czasie badania *SECURE* podsumowano w tabeli poniżej. Autorzy przedstawili wyniki dla okresu leczenia 42 oraz 84 dni w populacji ITT oraz w wyróżnionych w ramach analizy kolejnych populacjach.

Tabela 17. Śmiertelność całkowita, badanie *SECURE*.

| Oceniana populacja | ISA, n/N (%*) | VOR, n/N (%*) | Skorygowana róż- nica ISA vs VOR (95% CI) [p.p.] | RR (95% CI)* | RD (95% CI)* |
|--|------------------|------------------|--|---------------------------------|-----------------------------------|
| Częstość zgonów[^] z jakiegokolwiek przyczyny do 42 dnia badania | | | | | |
| ITT** | 48/258 (18,6%) | 52/258 (20,2%) | -1,0 (-7,8; 5,7) | 0,92 (0,65; 1,31) p = 0,6561 | -0,02 (-0,08; 0,05) p = 0,6559 |
| mITT | 28/143 (19,6%) | 30/129 (23,3%) | -2,6 (-12,2; 6,9) | 0,84 (0,53; 1,33) p = 0,4604 | -0,04 (-0,13; 0,06) p = 0,4609 |
| myITT | 23/123 (18,7%) | 24/108 (22,2%) | -2,7 (-12,9; 7,5) | 0,84 (0,51; 1,40) p = 0,5072 | -0,04 (-0,14; 0,07) p = 0,5083 |
| Populacja z możliwą inwazyjną chorobą grzybiczą | 15/88 (17,0%) | 19/108 (17,6%) | -0,5 (-12,3; 11,2) ^{^^} | 0,97 (0,52; 1,79) p = 0,9199 | -0,01 (-0,11; 0,10) p = 0,9197 |
| analiza <i>per protocol</i> (ITT) | 26/172 (15,1%) | 31/175 (17,7%) | -2,6 (-10,3; 5,1) | 0,85 (0,53; 1,37) p = 0,5145 | -0,03 (-0,10; 0,05) p = 0,5132 |
| analiza <i>per protocol</i> (mITT) | 16/108 (14,8%) | 19/96 (19,8%) | -5,1 (-15,2; 5,0) | 0,75 (0,41; 1,37) p = 0,3485 | -0,05 (-0,15; 0,05) p = 0,3488 |

| Oceniana populacja | ISA, n/N (%*) | VOR, n/N (%*) | Skorygowana róż- nica ISA vs VOR (95% CI) [p.p.] | RR (95% CI)* | RD (95% CI)* |
|--|------------------|------------------|--|---------------------------------|-----------------------------------|
| Częstość zgonów[^] z jakiegokolwiek przyczyny do 84 dnia badania | | | | | |
| ITT | 75/258 (29,1%) | 80/258 (31,0%) | -1,4 (-9,2; 6,3) | 0,94 (0,72; 1,22) p = 0,6313 | -0,02 (-0,10; 0,06) p = 0,6310 |
| mITT | 43/143 (30,1%) | 48/129 (37,2%) | -5,5 (-16,1; 5,1) | 0,81 (0,58; 1,13) p = 0,2136 | -0,07 (-0,18; 0,04) p = 0,2127 |
| myITT | 35/123 (28,5%) | 39/108 (36,1%) | -5,7 (-17,1; 5,6) | 0,79 (0,54; 1,15) p = 0,2144 | -0,08 (-0,20; 0,04) p = 0,2137 |
| Populacja z możliwą inwazyjną chorobą grzybiczą | 24/88 (27,3%) | 27/108 (25,0%) | 2,3 (-11,2; 15,8) ^{^^} | 1,09 (0,68; 1,75) p = 0,7181 | 0,02 (-0,10; 0,15) p = 0,7190 |

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** w analizie w populacji ITT, zgodnie z ogólnie przyjętą definicją, a nie taką jak zastosowali wyjściowo badacze, częstość zgonów ISA vs VOR wyniosła odpowiednio 20% (53/263) i 22% (57/264), a różnica między grupami -1,1% (95% CI: -7,9%; 5,7%);

[^] wśród liczby przypadków zgonów uwzględniano również pacjentów o nieznanym statusie przeżycia: w populacji ITT dla analizy do 42 tygodnia, wśród 48 przypadków zdarzeń w grupie ISA było 45 rzeczywistych zgonów oraz 3 przypadki o nieznanym statusie przeżycia, a w grupie VOR wśród 52 przypadków zdarzeń 50 zgonów rzeczywistych i 2 przypadki o nieznanym statusie przeżycia; dla analizy do 84 tygodnia wśród 75 zdarzeń w grupie ISA było 72 rzeczywistych zgonów oraz 3 przypadki o nieznanym statusie przeżycia, a w grupie VOR wśród 80 przypadków zdarzeń 75 zgonów rzeczywistych i 5 przypadków o nieznanym statusie przeżycia;

^{^^} w doniesieniu konferencyjnym *Maertens 2016a* podaną inną wartość różnicy - 0,2 (95% CI: -10,3; 10,8) dla 42 dnia badania i 3,9 (95% CI: -8,4; 16,1) dla 84 dnia badania - różnice wynikają z faktu, że w publikacji głównej podano surową wartość różnicy (*crude treatment difference*).

Częstość zgonów z jakiegokolwiek przyczyny do 42 dnia badania w populacji ITT była głównym punktem końcowym badania *SECURE* i nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy izawukonazolem a worykonazolem: 18,6% vs 20,2%, skorygowana różnica -1,0 (95% CI: -7,8; 5,7) punktów procentowych. Z uwagi na fakt, że górna granica 95% przedziału ufności dla różnicy w odsetkach zgonów wyniosła 5,7 punktów procentowych i była niższa niż założony próg 10 punktów procentowych, badanie wykazało nie mniejszą skuteczność (*non-inferiority*) izawukonazolu względem worykonazolu. Wyniki oceny w pozostałych populacjach wyróżnionych w ramach badania oraz wyniki analizy *per-protocol* były zbliżone do wyniku w populacji ITT badania. Śmiertelność (*mortality*) oszacowana metodą Kaplana-Meiera od pierwszego podania analizowanych leków do 84 dnia terapii ona porównywalna między wyodrębnionymi grupami interwencji. Dla populacji ITT różnica wyniosła -1,1 (95% CI: -8,9, 6,7) punktów procentowych, p = 0,744, a dla populacji mITT -5,7 (95% CI: -16,9; 5,5) punktów procentowych, p = 0,340. W doniesieniu konferencyjnym *Maertens 2016a* podkreślono, że częstość zgonów w danym czasie była niższa w przypadku chorych z możliwą inwazyjną chorobą grzybiczą w porównaniu do pacjentów z takim schorzeniem potwierdzonym lub prawdopodobnym.

Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

5.4.2 Odpowiedź na leczenie

W badaniu *SECURE* przeprowadzono ocenę odpowiedzi na leczenie (ocena niezależnej komisji) w populacji mITT (pacjenci z potwierdzoną lub prawdopodobną inwazyjną chorobą grzybiczą) na końcu leczenia (EOT), a także w ustalonych punktach czasowych 42 lub 84 dni – te dane odnaleziono w publikacji głównej. Ponadto odnaleziono także informacje o ocenie odpowiedzi na leczenie u pacjentów z możliwą inwazyjną chorobą grzybiczą, które przedstawiono w doniesieniu konferencyjnym *Maertens 2016a*. Uzyskane wyniki podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 18. Ocena odpowiedzi na leczenie w danym czasie, populacja mITT i populacja pacjentów z możliwą inwazyjną chorobą grzybiczą, badanie *SECURE*.

| Oceniana populacja | ISA, n/N (%*) | VOR, n/N (%*) | Skorygowana róż- nica VOR vs ISA^ (95% CI) [p.p.] | RR (95% CI)* | RD (95% CI)* |
|---|------------------|------------------|---|---------------------------------|-----------------------------------|
| Odpowiedź na leczenie w ocenie niezależnej komisji w momencie zakończenia leczenia (EOT, populacja mITT) | | | | | |
| ogólna odpowiedź – powodzenie leczenia | 50/143 (35,0%) | 47/129 (36,4%) | 1,6 (-9,3; 12,6) | 0,96 (0,70; 1,32) p = 0,8005 | -0,01 (-0,13; 0,10) p = 0,8007 |
| całkowita | 17/143 (11,9%) | 13/129 (10,1%) | - | 1,18 (0,60; 2,33) p = 0,6348 | 0,02 (-0,06; 0,09) p = 0,6327 |
| częściowa | 33/143 (23,1%) | 34/129 (26,4%) | - | 0,88 (0,58; 1,33) p = 0,5309 | -0,03 (-0,14; 0,07) p = 0,5314 |
| ogólna odpowiedź - brak powodzenia le- czenia | 93/143 (65,0%) | 82/129 (63,6%) | - | 1,02 (0,86; 1,22) p = 0,8008 | 0,01 (-0,10; 0,13) p = 0,8007 |
| stabilna choroba | 42/143 (29,4%) | 33/129 (25,6%) | - | 1,15 (0,78; 1,69) p = 0,4863 | 0,04 (-0,07; 0,14) p = 0,4836 |
| pogorszenie | 51/143 (35,7%) | 49/129 (38,0%) | - | 0,94 (0,69; 1,28) p = 0,6918 | -0,02 (-0,14; 0,09) p = 0,6920 |
| kliniczna odpowiedź | 85/137 (62,0%) | 73/121 (60,3%) | 0,4 (-10,6; 11,5) | 1,03 (0,85; 1,25) p = 0,7784 | 0,02 (-0,10; 0,14) p = 0,7781 |
| mykologiczna odpo- wiedź | 54/143 (37,8%) | 53/129 (41,1%) | 3,8 (-7,4; 15,1) | 0,92 (0,68; 1,23) p = 0,5751 | -0,03 (-0,15; 0,08) p = 0,5754 |
| radiologiczna odpo- wiedź | 41/141 (29,1%) | 42/127 (33,1%) | 5,7 (-4,9; 16,3) | 0,88 (0,62; 1,26) p = 0,4803 | -0,04 (-0,15; 0,07) p = 0,4807 |
| Odpowiedź na leczenie w ocenie niezależnej komisji w momencie zakończenia leczenia (EOT, populacja pacjentów z możliwą inwazyjną chorobą grzybiczą)^^^ | | | | | |
| ogólna odpowiedź – powodzenie leczenia | 41/88 (46,6%) | 51/108 (47,2%) | 2,1 (-11,4; 15,5) | 0,99 (0,73; 1,33) p = 0,9299 | -0,01 (-0,15; 0,13) p = 0,9298 |
| całkowita | 15/88 (17,0%) | 24/108 (22,2%) | - | 0,77 (0,43; 1,37) p = 0,3705 | -0,05 (-0,16; 0,06) p = 0,3607 |
| częściowa | 26/88 (29,5%) | 27/108 (25,0%) | - | 1,18 (0,75; 1,87) p = 0,4758 | 0,05 (-0,08; 0,17) p = 0,4779 |

Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

| Oceniana populacja | ISA, n/N (%*) | VOR, n/N (%*) | Skorygowana róż- nica VOR vs ISA^ (95% CI) [p.p.] | RR (95% CI)* | RD (95% CI)* |
|--|------------------|------------------|---|--|--|
| stabilna choroba | 22/88 (25,0%) | 33/108 (30,6%) | - | 0,82 (0,52; 1,30) p = 0,3928 | -0,06 (-0,18; 0,07) p = 0,3853 |
| pogorszenie | 25/88 (28,4%) | 24/108 (22,2%) | - | 1,28 (0,79; 2,07) p = 0,3202 | 0,06 (-0,06; 0,18) p = 0,3226 |
| kliniczna odpowiedź | 62/80 (77,5%) | 72/97 (74,2%) | -0,3 (-12,8; 12,3) | 1,06 (0,87; 1,28) p = 0,5686 | 0,04 (-0,09; 0,17) p = 0,5690 |
| Odpowiedź na leczenie w ocenie niezależnej komisji w 42 dniu (populacja mITT) | | | | | |
| ogólna odpowiedź – powodzenie leczenia | 51/143 (35,7%) | 46/129 (35,7%) | -0,5 (-11,28; 10,33) | 1,00 (0,73; 1,38) p = 0,9993 | 0,00 (-0,11; 0,11) p = 0,9993 |
| całkowita | 7/143 (4,9%) | 7/129 (5,4%) | - | 0,90 (0,33; 2,50) p = 0,8431 | -0,01 (-0,06; 0,05) p = 0,8434 |
| częściowa | 44/143 (30,8%) | 39/129 (30,2%) | - | 1,02 (0,71; 1,46) p = 0,9236 | 0,01 (-0,10; 0,11) p = 0,9235 |
| ogólna odpowiedź - brak powodzenia le- czenia | 92/143 (64,3%) | 83/129 (64,3%) | - | 1,00 (0,84; 1,19) p = 0,9993 | 0,00 (-0,11; 0,11) p = 0,9993 |
| stabilna choroba | 36/143 (25,2%) | 28/129 (21,7%) | - | 1,16 (0,75; 1,79) p = 0,5018 | 0,03 (-0,07; 0,14) p = 0,4991 |
| pogorszenie | 18/143 (12,6%) | 19/129 (14,7%) | - | 0,85 (0,47; 1,56) p = 0,6073 | -0,02 (-0,10; 0,06) p = 0,6080 |
| zgon | 25/143 (17,5%) | 26/129 (20,2%) | - | 0,87 (0,53; 1,42) p = 0,5731 | -0,03 (-0,12; 0,07) p = 0,5737 |
| brak oceny | 13/143 (9,1%) | 10/129 (7,8%) | - | 1,17 (0,53; 2,58) p = 0,6924 | 0,01 (-0,05; 0,08) p = 0,6907 |
| Odpowiedź na leczenie w ocenie niezależnej komisji w 84 dniu (populacja mITT) | | | | | |
| ogólna odpowiedź – powodzenie leczenia | 36/143 (25,2%) | 42/129 (32,6%) | 8,2 (-1,99; 18,38) | 0,77 (0,53; 1,13) p = 0,1803 | -0,07 (-0,18; 0,03) p = 0,1791 |
| całkowita | 14/143 (9,8%) | 13/129 (10,1%) | - | 0,97 (0,47; 1,99) p = 0,9369 | 0,00 (-0,07; 0,07) p = 0,9370 |
| częściowa | 22/143 (15,4%) | 29/129 (22,5%) | - | 0,68 (0,41; 1,13) p = 0,1374 | -0,07 (-0,16; 0,02) p = 0,1356 |
| ogólna odpowiedź - brak powodzenia le- czenia | 107/143 (74,8%) | 87/129 (67,4%) | - | 1,11 (0,95; 1,29) p = 0,1833 | 0,07 (-0,03; 0,18) p = 0,1791 |
| stabilna choroba | 30/143 (21,0%) | 14/129 (10,9%) | - | 1,93 (1,07; 3,48) p = 0,0280 | 0,10 (0,02; 0,19) NNH = 10 (6; 65) p = 0,0205 |
| pogorszenie | 5/143 (3,5%) | 8/129 (6,2%) | - | 0,56 (0,19; 1,68) p = 0,3036 | -0,03 (-0,08; 0,02) p = 0,3020 |
| zgon | 43/143 (30,1%) | 44/129 (34,1%) | - | 0,88 (0,62; 1,25) p = 0,4758 | -0,04 (-0,15; 0,07) p = 0,4761 |

Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

| Oceniana populacja | ISA, n/N (%*) | VOR, n/N (%*) | Skorygowana róż- nica VOR vs ISA^ (95% CI) [p.p.] | RR (95% CI)* | RD (95% CI)* |
|--------------------|------------------|------------------|---|---------------------------------|----------------------------------|
| brak oceny | 29/143 (20,3%) | 21/129 (16,3%) | - | 1,25 (0,75; 2,07) p = 0,3972 | 0,04 (-0,05; 0,13) p = 0,3923 |

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ autorzy badania dla oceny odpowiedzi przedstawili różnice VOR vs ISA – obliczenia własne dotyczą porównania ISA vs VOR;

^^ dane z doniesienia konferencyjnego *Maertens 2016a*.

Ogólna odpowiedź na leczenie (powodzenie leczenia) na końcu leczenia (oceniana przez niezależną komisję) w populacji mITT (kluczowy dodatkowy punkt końcowy badania *SECURE*) była stwierdzana z podobną częstością wśród chorych otrzymujących izawukonazol oraz worykonazol: 35,0% vs 36,4%, skorygowana różnica 1,6 (95% CI: -9,3; 12,6) punktów procentowych dla porównania VOR vs ISA. Podobne wyniki w obu grupach obserwowano również w przypadku poszczególnych rodzajów odpowiedzi: klinicznej, gdzie różnica pomiędzy grupami wyniosła 0,4 (95% CI: -10,6; 11,5) punktów procentowych, mykologicznej – różnica 3,8 (95% CI: -7,4; 15,1) punktów procentowych oraz radiologicznej, gdzie różnica pomiędzy grupami wyniosła 5,7 (95% CI: -4,9; 16,3) punktów procentowych.

Oceny w pozostałych wybranych punktach czasowych również świadczyły o braku różnic w powodzeniu leczenia pomiędzy izawukonazolem oraz worykonazolem w populacji mITT: skorygowana różnica -0,5 (95% CI: -11,28; 10,33) punktów procentowych w ocenie po 42 dniach oraz 8,2 (95% CI: -1,99; 18,38) punktów procentowych po 84 dniach. Istotnych różnic między analizowanymi interwencjami nie odnotowano także w momencie zakończenia leczenia w przypadku populacji pacjentów z możliwą inwazyjną chorobą grzybiczą. Autorzy doniesienia konferencyjnego *Maertens 2016a* podali, że ogólna odpowiedź na leczenie była znacznie niższa u pacjentów z potwierdzoną lub prawdopodobną inwazyjną chorobą grzybiczą w porównaniu do chorych z możliwą inwazyjną chorobą grzybiczą: 35,7% w populacji mITT i 46,9% wśród pacjentów z możliwą inwazyjną chorobą grzybiczą ($p < 0,05$). Natomiast kliniczna odpowiedź wystąpiła u odpowiednio 61,2% i 75,7% pacjentów ($p < 0,01$).

5.4.3 Analiza wyników skuteczności w podgrupie pacjentów z wyjściową neutropenią

W publikacji *Kontoyiannis 2018* przedstawiono informację na temat analizy zgonów w danym czasie, jak i oceny odpowiedzi, w podgrupie pacjentów z wyjściową neutropenią, którą zdefiniowano jako całkowita liczba neutrofilów $< 0,5 \times 10^9/l$ przez > 10 dni na początku badania i która ustąpiła lub nie w danym punkcie czasowym próby. Analizę przeprowadzono wśród 142 pacjentów z neutropenią, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę analizowanych leków i mieli potwierdzoną lub prawdopodobną

Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

aspergilozą, czyli w populacji myITT. Średni wiek pacjentów wynosił 51,6 (SD: 15,2) lat w grupie ISA i 50,0 (SD: 15,1) w grupie VOR. W pierwszej z grup mężczyźni stanowili 48,7% chorych, a w drugiej 60,9% pacjentów. W większości przypadków aspergiloza występowała tylko w dolnych drogach oddechowych – u 91,0% pacjentów z grupy ISA i 96,9% chorych z grupy VOR.

Ocenę neutropenii dokonywano wyjściowo, w dniu 7 i 42 oraz na końcu okresu leczenia. Jako neutropenię, która nie ustąpiła w 7 dniu badania, określano brak pomiaru całkowitej liczby neutrofilów lub jego wartość $< 0,5 \times 10^9/l$. Dla pomiarów w dniu 42 i na końcu terapii brak ustąpienia neutropenii definiował brak pomiaru całkowitej liczby neutrofilów u chorych, u których wcześniejsza ocena wskazywała na neutropenię lub co najmniej 1 pomiar $< 0,5 \times 10^9/l$ od 35 do 49 dnia lub od 3 dni przed do 3 dni po ostatniej dawki leku.

Tabela 19. Analiza wyników skuteczności w podgrupie pacjentów z wyjściową neutropenią, która ustąpiła lub nie w danym punkcie czasowym, badanie SECURE.

| Punkt czasowy/rodzaj neutropenii | Diagnoza oparta na hodowli i teście serologicznym GM | | Diagnoza oparta na teście serologicznym GM | | Łącznie | | RR (95% CI)* | RD (95% CI)* |
|--|--|-------------|--|---------------|---------------|---------------|----------------------------------|-----------------------------------|
| | ISA | VOR | ISA | VOR | ISA | VOR | | |
| Częstość zgonów z jakiegokolwiek przyczyny do 42 dnia badania | | | | | | | | |
| Neutropenia, która nie ustąpiła – dzień 7 | 6/16 (37,5%) | 2/6 (33,3%) | 12/42 (28,6%) | 12/41 (29,3%) | 18/58 (31,0%) | 14/47 (29,8%) | 1,04 (0,58; 1,87) p = 0,8903 | 0,01 (-0,16; 0,19) p = 0,8900 |
| Neutropenia, która ustąpiła – dzień 7 | 0/4 (0%) | 1/5 (20,0%) | 1/16 (6,3%) | 0/12 (0%) | 1/20 (5,0%) | 1/17 (5,9%) | 0,85 (0,06; 12,59) p = 0,9059 | -0,01 (-0,16; 0,14) p = 0,9064 |
| p [^] | 0,267 | 1,000 | 0,087 | 0,048 | 0,031 | 0,053 | - | - |
| Neutropenia, która nie ustąpiła – dzień 42 | 6/13 (46,2%) | 2/4 (50,0%) | 12/27 (44,4%) | 12/27 (44,4%) | 18/40 (45,0%) | 14/31 (45,2%) | 1,00 (0,59; 1,67) p = 0,9892 | 0,00 (-0,23; 0,23) p = 0,9892 |
| Neutropenia, która ustąpiła – dzień 42 | 0/3 (0%) | 0/2 (0%) | 0/15 (0%) | 0/14 (0%) | 0/18 (0%) | 0/16 (0%) | - | - |
| p [^] | 0,250 | 0,467 | 0,003 | 0,003 | < 0,001 | 0,002 | - | - |
| Neutropenia, która nie ustąpiła – koniec okresu leczenia | 6/8 (75,0%) | 0/3 (0%) | 12/29 (41,4%) | 12/30 (40,0%) | 18/37 (48,6%) | 12/33 (36,4%) | 1,34 (0,76; 2,34) p = 0,3081 | 0,12 (-0,11; 0,35) p = 0,2950 |
| Neutropenia, która ustąpiła – koniec okresu leczenia | 0/8 (0%) | 2/3 (66,7%) | 0/13 (0%) | 0/11 (0%) | 0/21 (0%) | 2/14 (14,3%) | 0,14 (0,01; 2,64) p = 0,1878 | -0,14 (-0,34; 0,06) p = 0,1586 |

Cresamba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

| Punkt czasowy/rodzaj neutropenii | Diagnoza oparta na hodowli i teście serologicznym GM | | Diagnoza oparta na teście serologicznym GM | | łącznie | | RR (95% CI)* | RD (95% CI)* |
|---|--|-------------|--|---------------|---------------|---------------|--|--|
| | ISA | VOR | ISA | VOR | ISA | VOR | | |
| p [^] | 0,007 | 0,400 | 0,008 | 0,018 | < 0,001 | 0,175 | - | - |
| Ogólna odpowiedź – powodzenie terapii w ocenie niezależnej komisji | | | | | | | | |
| Neutropenia, która nie ustąpiła – dzień 7 | 5/16 (31,3%) | 1/6 (16,7%) | 14/42 (33,3%) | 15/41 (36,6%) | 19/58 (32,8%) | 16/47 (34,0%) | 0,96 (0,56; 1,66) p = 0,8895 | -0,01 (-0,19; 0,17) p = 0,8897 |
| Neutropenia, która ustąpiła – dzień 7 | 4/4 (100,0%) | 3/5 (60,0%) | 7/16 (43,8%) | 7/12 (58,3%) | 11/20 (55,0%) | 10/17 (58,8%) | 0,94 (0,53; 1,64) p = 0,8145 | -0,04 (-0,36; 0,28) p = 0,8147 |
| p [^] | 0,026 | 0,242 | 0,546 | 0,202 | 0,110 | 0,091 | - | - |
| Neutropenia, która nie ustąpiła – dzień 42 | 3/13 (23,1%) | 0/4 (0%) | 4/27 (14,8%) | 6/27 (22,2%) | 7/40 (17,5%) | 6/31 (19,4%) | 0,90 (0,34; 2,42) p = 0,8410 | -0,02 (-0,20; 0,16) p = 0,8419 |
| Neutropenia, która ustąpiła – dzień 42 | 2/3 (66,7%) | 1/2 (50,0%) | 10/15 (66,7%) | 9/14 (64,3%) | 12/18 (66,7%) | 10/16 (62,5%) | 1,07 (0,65; 1,76) p = 0,8006 | 0,04 (-0,28; 0,36) p = 0,7998 |
| p [^] | 0,214 | 0,400 | 0,001 | 0,015 | 0,001 | 0,008 | - | - |
| Neutropenia, która nie ustąpiła – koniec okresu leczenia | 0/8 (0%) | 1/3 (33,3%) | 4/29 (13,8%) | 10/30 (33,3%) | 4/37 (10,8%) | 11/33 (33,3%) | 0,32 (0,11; 0,92) p = 0,0345 | -0,23 (-0,41; -0,04) NNH = 5 (3; 28) p = 0,0198 |

Cresamba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

| Punkt czasowy/rodzaj neutropenii | Diagnoza oparta na hodowli i teście serologicznym GM | | Diagnoza oparta na teście serologicznym GM | | łącznie | | RR (95% CI)* | RD (95% CI)* |
|--|--|----------|--|--------------|---------------|--------------|---------------------------------|---|
| | ISA | VOR | ISA | VOR | ISA | VOR | | |
| Neutropenia, która ustąpiła – koniec okresu leczenia | 5/8 (62,5%) | 0/3 (0%) | 10/13 (76,9%) | 5/11 (45,5%) | 15/21 (71,4%) | 5/14 (35,7%) | 2,00 (0,94; 4,25) p = 0,0712 | 0,36 (0,04; 0,67) p = 0,0271 |
| p [^] | 0,026 | 1,000 | < 0,001 | 0,491 | < 0,001 | 1,000 | - | - |

[^] neutropenia, która nie ustąpiła vs neutropenia, która ustąpiła.

Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

Autorzy analizy wskazali, że odsetek zgonów z jakiegokolwiek przyczyny był porównywalny zarówno w grupie ISA, jak i VOR, w podgrupie pacjentów z neutropenią w dniu 7 (31,0% vs 29,8%), w dniu 42 (45,0% vs 45,2%) oraz na końcu leczenia (48,6% vs 36,4%). Ogólnie, odsetek zgonów był istotnie większy u pacjentów, u których neutropenia ustąpiła w porównaniu do pacjentów, u których neutropenia nie ustąpiła.

Podobnie było w przypadku oceny ogólnej odpowiedzi na leczenie – powodzenie terapii w ocenie niezależnej komisji. Jedynie w przypadku podgrupy z neutropenią, która nie ustąpiła, na końcu okresu leczenia odnotowano znamienne różnice: RR = 0,32 (95% CI: 0,11; 0,92), p = 0,0345. Odsetek pacjentów, u których go stwierdzano był większy u tych chorych, u których neutropenia ustąpiła w porównaniu do tych pacjentów, u których się utrzymała we wszystkich punktach czasowych, niezależnie od zastosowanego leczenia.

5.5 Bezpieczeństwo

5.5.1 Zdarzenia niepożądane ogółem

W tabeli poniżej podsumowano informacje odnośnie ogólnej oceny występowania zdarzeń niepożądanych podczas terapii izawukonazolem oraz worykonazolem, prowadzonej w ramach badania *SECURE*.

Tabela 20. Ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych odnotowanych w ramach badania *SECURE*.

| Oceniane AEs | ISA, n/N (%*) | VOR, n/N (%*) | RR (95% CI)* | RD (95% CI)* |
|--|------------------|------------------|---|---|
| Jakiegokolwiek AEs | 247/257 (96,1%) | 255/259 (98,5%) | 0,98 (0,95; 1,00) p = 0,1024; p = 0,122 [^] | -0,02 (-0,05; 0,00) p = 0,1006 |
| AEs uznane za związane z leczeniem | 109/257 (42,4%) | 155/259 (59,8%) | 0,71 (0,60; 0,84) p = 0,0001; p < 0,001 [^] | -0,17 (-0,26; -0,09) NNT = 6 (4; 12) p < 0,0001 |
| Zakończenie leczenia z powodu AEs | 37/257 (14,4%) | 59/259 (22,8%) | 0,63 (0,44; 0,92) p = 0,0159 | -0,08 (-0,15; -0,02) NNT = 12 (7; 59) p = 0,0138 |
| Zakończenie leczenia z powodu AEs uznanych za związane z leczeniem | 21/257 (8,2%) | 35/259 (13,5%) | 0,60 (0,36; 1,01) p = 0,0545 | -0,05 (-0,11; 0,00) p = 0,0500 |

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] informacja z publikacji *Maertens 2016*.

W trakcie leczenia większość pacjentów z obu rozpatrywanych grup doświadczyła przynajmniej jednego zdarzenia niepożądanego: 96,1% w grupie izawukonazolu oraz 98,5% w grupie worykonazolu – różnice między grupami nie były znamienne statystycznie, RR = 0,98 (95% CI: 0,95; 1,00), p = 0,1024. Wśród ocenianych chorych, zdarzenia uznane za związane z prowadzonym leczeniem stwierdzono u 42,4% osób z grupy ISA oraz u 59,8% z grupy VOR – ryzyko wystąpienia takich zdarzeń niepożądanych było istotnie niższe wśród pacjentów otrzymujących izawukonazol, w porównaniu do leczenia kontrolnego: RR = 0,71 (95% CI: 0,60; 0,84), p = 0,0001, NNT = 6 (95% CI: 4; 12). Również odsetek pacjentów, którzy musieli zakończyć leczenie z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych był istotnie niższy wśród chorych leczonych izawukonazolem: 14,4% w porównaniu do 22,8% w grupie kontrolnej, RR = 0,63 (95% CI: 0,44; 0,92), p = 0,0159, NNT = 12 (95% CI: 7; 59). Ryzyko zakończenia leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, które zostały uznane za związane z leczeniem, było jednak podobne w obu grupach: 8,2% vs 13,5%, RR = 0,60 (95% CI: 0,36; 1,01), p = 0,0545.

5.5.1.1 Zdarzenia niepożądane ogółem – podgrupa wyróżniona z uwagi na stopień uszkodzenia nerek

W publikacji *Horn 2016* odnaleziono informacje na temat oceny bezpieczeństwa w podziale na podgrupy wyróżnione z uwagi na stopień uszkodzenia nerek. Oceniono pacjentów bez uszkodzenia lub z łagodnym uszkodzeniem nerek (eGFR \geq 60 ml/min/1,73 m²) oraz z umiarkowanym i ciężkim uszkodzeniem nerek (eGFR < 60 ml/min/1,73 m²). Dane te zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 21. Ryzyko wystąpienia poszczególnych kategorii TEAEs w podgrupach wyróżnionych ze względu na stopień uszkodzenia nerek, badanie *SECURE*.

| Oceniane AEs | ISA, n (%) | VOR, n (%) | RR (95% CI)* | RD (95% CI)* |
|---|---------------|---------------|--|--|
| eGFR \geq 60 ml/min/1,73 m² (N = 231 vs N = 217) | | | | |
| TEAEs | 221 (95,7%) | 214 (98,6%) | 0,97 (0,94; 1,00) p = 0,0602 | -0,03 (-0,06; 0,00) p = 0,0583 |
| TEAEs związane z leczeniem | 97 (42,0%) | 124 (57,1%) | 0,73 (0,61; 0,89) p = 0,0015; p < 0,01[^] | -0,15 (-0,24; -0,06) NNT = 7 (5; 17) p = 0,0012 |
| Ciężkie TEAEs | 121 (52,4%) | 123 (56,7%) | 0,92 (0,78; 1,09) p = 0,3608 | -0,04 (-0,14; 0,05) p = 0,3604 |
| TEAEs prowadzące do przerwania leczenia | 35 (15,2%) | 46 (21,2%) | 0,71 (0,48; 1,06) p = 0,0987 | -0,06 (-0,13; 0,01) p = 0,0969 |
| Zgony | 74 (32,0%) | 71 (32,7%) | 0,98 (0,75; 1,28) p = 0,8770 | -0,01 (-0,09; 0,08) p = 0,8771 |

Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

| Oceniane AEs | ISA, n (%) | VOR, n (%) | RR (95% CI)* | RD (95% CI)* |
|--|---------------|---------------|---------------------------------|--|
| eGFR < 60 ml/min/1,73 m² (N = 20 vs N = 33) | | | | |
| TEAEs | 20 (100%) | 32 (97,0%) | 1,02 (0,93; 1,13) p = 0,6753 | 0,03 (-0,06; 0,13) p = 0,5317 |
| TEAEs związane z leczeniem | 10 (50,0%) | 25 (75,8%) | 0,66 (0,41; 1,07) p = 0,0890 | -0,26 (-0,52; 0,01) p = 0,0553 |
| Ciężkie TEAEs | 9 (45,0%) | 21 (63,6%) | 0,71 (0,41; 1,22) p = 0,2160 | -0,19 (-0,46; 0,09) p = 0,1807 |
| TEAEs prowadzące do przerwania leczenia | 2 (10,0%) | 11 (33,3%) | 0,30 (0,07; 1,22) p = 0,0920 | -0,23 (-0,44; -0,03) p = 0,0277 |
| Zgony | 6 (30,0%) | 15 (45,5%) | 0,66 (0,31; 1,42) p = 0,2882 | -0,15 (-0,42; 0,11) p = 0,2495 |

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ dane z publikacji *Horn 2016*.

Ogólnie w obu podgrupach ryzyko poszczególnych zdarzeń niepożądanych było niższe w przypadku zastosowania izawukonazolu, ale w większości analizowanych TEAEs różnice nie były znamienne statystycznie. Tylko w podgrupie pacjentów bez uszkodzenia lub z łagodnym uszkodzeniem nerek odnotowano, że TEAEs związane z leczeniem występowały istotnie rzadziej podczas terapii ISA, RR = 0,73 (95% CI: 0,61; 0,89), p = 0,0015, NNT = 7 (95% CI: 5; 17).

5.5.2 Zdarzenia niepożądane według kategorii MedDRA

Autorzy badania *SECURE* przedstawili informacje odnośnie liczby oraz odsetka osób, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane z określonej kategorii według klasyfikacji MedDRA – uzyskane dane podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 22. Ryzyko wystąpienia AEs w poszczególnych kategoriach MedDRA, badanie *SECURE*.

| Kategoria MedDRA | ISA, n/N (%*) | VOR, n/N (%*) | Istotność statystyczna (p)^ | RR (95% CI)* | RD (95% CI)* |
|--|------------------|------------------|-----------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|
| Zaburzenia żołądka i jelit | 174/257 (67,7%) | 180/259 (69,5%) | 0,705 | 0,97 (0,87; 1,09) p = 0,6608 | -0,02 (-0,10; 0,06) p = 0,6606 |
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze | 152/257 (59,1%) | 158/259 (61,0%) | 0,719 | 0,97 (0,84; 1,12) p = 0,6663 | -0,02 (-0,10; 0,07) p = 0,6662 |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | 148/257 (57,6%) | 144/259 (55,6%) | 0,658 | 1,04 (0,89; 1,20) p = 0,6486 | 0,02 (-0,07; 0,11) p = 0,6485 |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | 143/257 (55,6%) | 147/259 (56,8%) | 0,859 | 0,98 (0,84; 1,14) p = 0,7986 | -0,01 (-0,10; 0,07) p = 0,7986 |

Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

| Kategoria MedDRA | ISA, n/N (%*) | VOR, n/N (%*) | Istotność statystyczna (p)^ | RR (95% CI)* | RD (95% CI)* |
|---|------------------|------------------|-----------------------------------|---|--|
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | 108/257 (42,0%) | 121/259 (46,7%) | 0,289 | 0,90 (0,74; 1,09) p = 0,2840 | -0,05 (-0,13; 0,04) p = 0,2826 |
| Zaburzenia układu nerwowego | 95/257 (37,0%) | 89/259 (34,4%) | 0,582 | 1,08 (0,85; 1,36) p = 0,5374 | 0,03 (-0,06; 0,11) p = 0,5371 |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | 86/257 (33,5%) | 110/259 (42,5%) | 0,037 | 0,79 (0,63; 0,98) p = 0,0363 | -0,09 (-0,17; -0,01) NNT = 12 (6; 150) p = 0,0342 |
| Badania diagnostyczne (nieprawidłowości) | 85/257 (33,1%) | 96/259 (37,1%) | 0,357 | 0,89 (0,71; 1,13) p = 0,3428 | -0,04 (-0,12; 0,04) p = 0,3416 |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | 77/257 (30,0%) | 82/259 (31,7%) | 0,703 | 0,95 (0,73; 1,23) p = 0,6761 | -0,02 (-0,10; 0,06) p = 0,6759 |
| Zaburzenia psychiczne | 70/257 (27,2%) | 86/259 (33,2%) | 0,151 | 0,82 (0,63; 1,07) p = 0,1416 | -0,06 (-0,14; 0,02) p = 0,1391 |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | 69/257 (26,8%) | 77/259 (29,7%) | 0,495 | 0,90 (0,69; 1,19) p = 0,4679 | -0,03 (-0,11; 0,05) p = 0,4672 |
| Zaburzenia naczyniowe | 67/257 (26,1%) | 77/259 (29,7%) | 0,378 | 0,88 (0,66; 1,16) p = 0,3549 | -0,04 (-0,11; 0,04) p = 0,3536 |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych | 55/257 (21,4%) | 58/259 (22,4%) | 0,832 | 0,96 (0,69; 1,32) p = 0,7851 | -0,01 (-0,08; 0,06) p = 0,7850 |
| Zaburzenia serca | 43/257 (16,7%) | 57/259 (22,0%) | 0,148 | 0,76 (0,53; 1,09) p = 0,1316 | -0,05 (-0,12; 0,02) p = 0,1285 |
| Zaburzenia oka | 39/257 (15,2%) | 69/259 (26,6%) | 0,002 | 0,57 (0,40; 0,81) p = 0,0018 | -0,11 (-0,18; -0,05) NNT = 9 (6; 23) p = 0,0012 |
| Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach | 33/257 (12,8%) | 39/259 (15,1%) | 0,526 | 0,85 (0,55; 1,31) p = 0,4680 | -0,02 (-0,08; 0,04) p = 0,4670 |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych | 23/257 (8,9%) | 42/259 (16,2%) | 0,016 | 0,55 (0,34; 0,89) p = 0,0148 | -0,07 (-0,13; -0,02) NNH = 14 (8; 64) p = 0,0123 |
| Zaburzenia układu immunologicznego | 20/257 (7,8%) | 25/259 (9,7%) | 0,533 | 0,81 (0,46; 1,41) p = 0,4526 | -0,02 (-0,07; 0,03) p = 0,4511 |
| Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone | 19/257 (7,4%) | 31/259 (12,0%) | 0,101 | 0,62 (0,36; 1,06) p = 0,0828 | -0,05 (-0,10; 0,01) p = 0,0778 |
| Zaburzenia ucha i błędnika | 14/257 (5,4%) | 13/259 (5,0%) | 0,846 | 1,09 (0,52; 2,26) p = 0,8272 | 0,00 (-0,03; 0,04) p = 0,8271 |
| Zaburzenia układu rozrodczego i piersi | 8/257 (3,1%) | 13/259 (5,0%) | 0,373 | 0,62 (0,26; 1,47) p = 0,2783 | -0,02 (-0,05; 0,01) p = 0,2722 |
| Zaburzenia endokrynologiczne | 5/257 (1,9%) | 3/259 (1,2%) | 0,503 | 1,68 (0,41; 6,96) p = 0,4744 | 0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,4695 |
| Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne | 3/257 (1,2%) | 2/259 (0,8%) | 0,685 | 1,51 (0,25; 8,97) p = 0,6493 | 0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,6471 |

Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

| Kategoria MedDRA | ISA, n/N (%*) | VOR, n/N (%*) | Istotność statystyczna (p)^ | RR (95% CI)* | RD (95% CI)* |
|-------------------------|------------------|------------------|-----------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|
| Uwarunkowania społeczne | 0/257 (0,0%) | 1/259 (0,4%) | > 0,999 | 0,34 (0,01; 8,21) p = 0,5035 | 0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4776 |

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ wartość podana przez autorów badania *SECURE*.

W większości rozpatrywanych kategorii nie stwierdzono istotnych różnic statystycznych pomiędzy analizowanymi grupami, choć w zazwyczaj odnotowano liczbowo mniejszy odsetek chorych ze zdarzeniem z danej kategorii w grupie leczonej izawukonazolem.

Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych z kategorii „Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej” było istotnie niższe u chorych otrzymujących izawukonazol: 33,5% vs 42,5%, RR = 0,79 (95% CI: 0,63; 0,98), p = 0,0363, NNT = 12 (95% CI: 6; 150). Pacjenci otrzymujący izawukonazol również rzadziej doświadczali zdarzeń z kategorii „Zaburzenia oka”: 15,2% vs 26,6%, RR = 0,57 (0,40; 0,81), p = 0,0018, NNT = 9 (95% CI: 6; 23) oraz „Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych”, 8,9% vs 16,2%, RR = 0,55 (95% CI: 0,34; 0,89), p = 0,0148, NNT = 14 (95% CI: 8; 64).

5.5.3 Poszczególne zdarzenia niepożądane

Autorzy badania *SECURE* przedstawili informacje o liczbie i odsetku pacjentów, u których wystąpiły poszczególne zdarzenia niepożądane – przedstawiono zdarzenia, które występowały z częstością $\geq 5\%$ w jednej z rozpatrywanych grup. Dane te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 23. Ryzyko wystąpienia poszczególnych AEs (przedstawiono AEs występujące z częstością $\geq 5\%$ w jednej z rozpatrywanych grup), badanie *SECURE*.

| Poszczególne AEs | ISA, n/N (%*) | VOR, n/N (%*) | RR (95% CI)* | RD (95% CI)* |
|------------------|------------------|------------------|---|---|
| Nudności | 71/257 (27,6%) | 78/259 (30,1%) | 0,92 (0,70; 1,20) p = 0,5330 | -0,02 (-0,10; 0,05) p = 0,5325 |
| Wymioty | 64/257 (24,9%) | 73/259 (28,2%) | 0,88 (0,66; 1,18) p = 0,3992 | -0,03 (-0,11; 0,04) p = 0,3981 |
| Biegunka | 61/257 (23,7%) | 60/259 (23,2%) | 1,02 (0,75; 1,40) p = 0,8787 | 0,01 (-0,07; 0,08) p = 0,8787 |
| Gorączka | 57/257 (22,2%) | 78/259 (30,1%) | 0,74 (0,55; 0,99) p = 0,0419 | -0,08 (-0,15; 0,00) NNT = 13 (7; 260) p = 0,0394 |
| Hipokaliemia | 45/257 (17,5%) | 56/259 (21,6%) | 0,81 (0,57; 1,15) p = 0,2407 | -0,04 (-0,11; 0,03) p = 0,2384 |

Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

| Poszczególne AEs | ISA, n/N (%*) | VOR, n/N (%*) | RR (95% CI)* | RD (95% CI)* |
|--------------------------------|------------------|------------------|---|---|
| Ból głowy | 41/257 (16,0%) | 38/259 (14,7%) | 1,09 (0,72; 1,63) p = 0,6862 | 0,01 (-0,05; 0,07) p = 0,6861 |
| Zaparcia | 36/257 (14,0%) | 54/259 (20,8%) | 0,67 (0,46; 0,99) p = 0,0428 | -0,07 (-0,13; 0,00) NNT = 15 (8; 309) p = 0,0397 |
| Duszność | 34/257 (13,2%) | 29/259 (11,2%) | 1,18 (0,74; 1,88) p = 0,4814 | 0,02 (-0,04; 0,08) p = 0,4806 |
| Kaszel | 33/257 (12,8%) | 35/259 (13,5%) | 0,95 (0,61; 1,48) p = 0,8212 | -0,01 (-0,07; 0,05) p = 0,8212 |
| Gorączka neutropeniczna | 32/257 (12,5%) | 38/259 (14,7%) | 0,85 (0,55; 1,31) p = 0,4622 | -0,02 (-0,08; 0,04) p = 0,4611 |
| Dreszcze (ang. <i>chills</i>) | 27/257 (10,5%) | 23/259 (8,9%) | 1,18 (0,70; 2,01) p = 0,5332 | 0,02 (-0,03; 0,07) p = 0,5325 |
| Zmęczenie | 27/257 (10,5%) | 18/259 (6,9%) | 1,51 (0,85; 2,68) p = 0,1560 | 0,04 (-0,01; 0,08) p = 0,1518 |
| Ból pleców | 26/257 (10,1%) | 19/259 (7,3%) | 1,38 (0,78; 2,43) p = 0,2656 | 0,03 (-0,02; 0,08) p = 0,2626 |
| Obrzęk obwodowy | 26/257 (10,1%) | 31/259 (12,0%) | 0,85 (0,52; 1,38) p = 0,5028 | -0,02 (-0,07; 0,04) p = 0,5018 |
| Ból brzucha | 25/257 (9,7%) | 36/259 (13,9%) | 0,70 (0,43; 1,13) p = 0,1452 | -0,04 (-0,10; 0,01) p = 0,1411 |
| Nadciśnienie tętnicze | 25/257 (9,7%) | 31/259 (12,0%) | 0,81 (0,49; 1,34) p = 0,4142 | -0,02 (-0,08; 0,03) p = 0,4126 |
| Bezsenna | 23/257 (8,9%) | 24/259 (9,3%) | 0,97 (0,56; 1,67) p = 0,9004 | 0,00 (-0,05; 0,05) p = 0,9004 |
| Zapalenie błon śluzowych | 23/257 (8,9%) | 14/259 (5,4%) | 1,66 (0,87; 3,14) p = 0,1235 | 0,04 (-0,01; 0,08) p = 0,1182 |
| Utrata apetytu | 22/257 (8,6%) | 28/259 (10,8%) | 0,79 (0,47; 1,35) p = 0,3890 | -0,02 (-0,07; 0,03) p = 0,3870 |
| Krwotok z nosa | 21/257 (8,2%) | 28/259 (10,8%) | 0,76 (0,44; 1,30) p = 0,3086 | -0,03 (-0,08; 0,02) p = 0,3058 |
| Niedociśnienie tętnicze | 21/257 (8,2%) | 28/259 (10,8%) | 0,76 (0,44; 1,30) p = 0,3086 | -0,03 (-0,08; 0,02) p = 0,3058 |
| Lęk | 20/257 (7,8%) | 17/259 (6,6%) | 1,19 (0,64; 2,21) p = 0,5922 | 0,01 (-0,03; 0,06) p = 0,5917 |
| Świąd | 19/257 (7,4%) | 15/259 (5,8%) | 1,28 (0,66; 2,46) p = 0,4648 | 0,02 (-0,03; 0,06) p = 0,4634 |
| Wysypka | 17/257 (6,6%) | 28/259 (10,8%) | 0,61 (0,34; 1,09) p = 0,0954 | -0,04 (-0,09; 0,01) p = 0,0900 |
| Astenia | 16/257 (6,2%) | 20/259 (7,7%) | 0,81 (0,43; 1,52) p = 0,5057 | -0,01 (-0,06; 0,03) p = 0,5044 |

Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

| Poszczególne AEs | ISA, n/N (%*) | VOR, n/N (%*) | RR (95% CI)* | RD (95% CI)* |
|----------------------------------|------------------|------------------|---|---|
| Splątanie | 16/257 (6,2%) | 20/259 (7,7%) | 0,81 (0,43; 1,52) p = 0,5057 | -0,01 (-0,06; 0,03) p = 0,5044 |
| Wzrost aktywności GGT | 16/257 (6,2%) | 22/259 (8,5%) | 0,73 (0,39; 1,36) p = 0,3263 | -0,02 (-0,07; 0,02) p = 0,3232 |
| Krwioplucie | 16/257 (6,2%) | 17/259 (6,6%) | 0,95 (0,49; 1,84) p = 0,8753 | 0,00 (-0,05; 0,04) p = 0,8753 |
| Ból w górnej części brzucha | 15/257 (5,8%) | 25/259 (9,7%) | 0,60 (0,33; 1,12) p = 0,1097 | -0,04 (-0,08; 0,01) p = 0,1039 |
| Zakażenie cytomegalo- wirusem | 15/257 (5,8%) | 23/259 (8,9%) | 0,66 (0,35; 1,23) p = 0,1897 | -0,03 (-0,08; 0,01) p = 0,1846 |
| Zaburzenie trawienia | 15/257 (5,8%) | 13/259 (5,0%) | 1,16 (0,56; 2,39) p = 0,6823 | 0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,6820 |
| Szok septyczny | 15/257 (5,8%) | 10/259 (3,9%) | 1,51 (0,69; 3,30) p = 0,2999 | 0,02 (-0,02; 0,06) p = 0,2959 |
| Hipomagnezemia | 14/257 (5,4%) | 27/259 (10,4%) | 0,52 (0,28; 0,97) p = 0,0408 | -0,05 (-0,10; 0,00) NNT = 21 (11; 299) p = 0,0356 |
| Ból gardła | 14/257 (5,4%) | 14/259 (5,4%) | 1,01 (0,49; 2,07) p = 0,9832 | 0,00 (-0,04; 0,04) p = 0,9832 |
| Niewydolność odde- chowa | 14/257 (5,4%) | 17/259 (6,6%) | 0,83 (0,42; 1,65) p = 0,5943 | -0,01 (-0,05; 0,03) p = 0,5935 |
| Wzrost aktywności ALT | 13/257 (5,1%) | 17/259 (6,6%) | 0,77 (0,38; 1,55) p = 0,4665 | -0,02 (-0,06; 0,03) p = 0,4646 |
| Obrzęk | 13/257 (5,1%) | 18/259 (6,9%) | 0,73 (0,36; 1,45) p = 0,3684 | -0,02 (-0,06; 0,02) p = 0,3653 |
| Opryszczka wargowa | 13/257 (5,1%) | 14/259 (5,4%) | 0,94 (0,45; 1,95) p = 0,8595 | 0,00 (-0,04; 0,03) p = 0,8595 |
| Niedokrwistość | 12/257 (4,7%) | 23/259 (8,9%) | 0,53 (0,27; 1,03) p = 0,0625 | -0,04 (-0,09; 0,00) p = 0,0560 |
| Wzrost aktywności ALP | 12/257 (4,7%) | 15/259 (5,8%) | 0,81 (0,38; 1,69) p = 0,5679 | -0,01 (-0,05; 0,03) p = 0,5668 |
| Częstoskurcz serca | 12/257 (4,7%) | 21/259 (8,1%) | 0,58 (0,29; 1,15) p = 0,1159 | -0,03 (-0,08; 0,01) p = 0,1092 |
| Wzrost aktywności AST | 11/257 (4,3%) | 14/259 (5,4%) | 0,79 (0,37; 1,71) p = 0,5527 | -0,01 (-0,05; 0,03) p = 0,5514 |
| Ból kończyny | 11/257 (4,3%) | 15/259 (5,8%) | 0,74 (0,35; 1,58) p = 0,4346 | -0,02 (-0,05; 0,02) p = 0,4321 |
| Małopłytkowość | 11/257 (4,3%) | 25/259 (9,7%) | 0,44 (0,22; 0,88) p = 0,0205 | -0,05 (-0,10; -0,01) NNT = 19 (11; 100) p = 0,0159 |
| Zawroty głowy | 10/257 (3,9%) | 15/259 (5,8%) | 0,67 (0,31; 1,47) p = 0,3184 | -0,02 (-0,06; 0,02) p = 0,3139 |

Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

| Poszczególne AEs | ISA, n/N (%*) | VOR, n/N (%*) | RR (95% CI)* | RD (95% CI)* |
|-------------------------------|------------------|------------------|--|---|
| Hiperglikemia | 10/257 (3,9%) | 13/259 (5,0%) | 0,78 (0,35; 1,74) p = 0,5359 | -0,01 (-0,05; 0,02) p = 0,5343 |
| Rumień | 9/257 (3,5%) | 15/259 (5,8%) | 0,60 (0,27; 1,36) p = 0,2224 | -0,02 (-0,06; 0,01) p = 0,2158 |
| Bakteriemia (gronkowce) | 7/257 (2,7%) | 13/259 (5,0%) | 0,54 (0,22; 1,34) p = 0,1843 | -0,02 (-0,06; 0,01) p = 0,1755 |
| Hipoglikemia | 5/257 (1,9%) | 13/259 (5,0%) | 0,39 (0,14; 1,07) p = 0,0677 | -0,03 (-0,06; 0,00) p = 0,0558 |
| Rzężenia (ang. <i>rales</i>) | 5/257 (1,9%) | 14/259 (5,4%) | 0,36 (0,13; 0,98) p = 0,0466 | -0,03 (-0,07; 0,00) NNT = 29 (15; 436) p = 0,0358 |
| Bakteriemia (ogółem) | 4/257 (1,6%) | 14/259 (5,4%) | 0,29 (0,10; 0,86) p = 0,0262 | -0,04 (-0,07; -0,01) NNT = 26 (15; 142) p = 0,0164 |
| Upośledzenie widzenia | 4/257 (1,6%) | 19/259 (7,3%) | 0,21 (0,07; 0,62) p = 0,0043 | -0,06 (-0,09; -0,02) NNT = 18 (11; 45) p = 0,0013 |

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W większości odnotowanych zdarzeń niepożądanych nie stwierdzono znamienych różnic pomiędzy analizowanymi grupami w ryzyku ich wystąpienia. Istotne różnice względem grupy worykonazolu odnotowano w ryzyku wystąpienia gorączki (RR = 0,74, p = 0,0419), zaparć (RR = 0,67, p = 0,0428), hipomagnezemii (RR = 0,52, p = 0,0408), małopłytkowości (RR = 0,44, p = 0,0205), patologicznych szmerów oddechowych (RR = 0,36, p = 0,0466), bakteremii ogółem (RR = 0,29, p = 0,0262) oraz upośledzenia widzenia (RR = 0,21, p = 0,0043) – wszystkie te zdarzenia niepożądane występowały istotnie rzadziej u pacjentów otrzymujących izawukonazol, w porównaniu do chorych otrzymujących worykonazol.

5.5.4 Czas hospitalizacji

Informacje odnośnie czasu hospitalizacji pacjentów uczestniczących w badaniu *SECURE* odnaleziono w publikacji *Horn 2016*. Dane te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 24. Ocena odpowiedzi na leczenie w danym czasie, populacja mITT, badanie *SECURE*.

| Oceniany parametr | ISA | VOR | Różnica ISA vs VOR (95% CI) [p.p.] |
|---|-----|-----|---------------------------------------|
| Czas hospitalizacji [dni] | | | |
| Liczba pacjentów z wystarczającymi danymi odnośnie hospitalizacji | 246 | 254 | - |

Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

| Oceniany parametr | ISA | VOR | Różnica ISA vs VOR (95% CI) [p.p.] |
|--|-------------------|-------------------|---|
| Mediana (zakres), bez dopasowania | 13,0 (1,0-371,0) | 15,0 (2,0-118,0) | - |
| Mediana (95% CI) wyznaczona metodą Kaplan-Meiera (dla n = 246 vs n = 255), z dopasowaniem | 15,0 (10,0; 17,0) | 16,0 (14,0; 17,0) | p = 0,607 |
| Mediana (95% CI) wyznaczona metodą Kaplan-Meiera w podgrupie chorych z eGFR < 60 ml/min/1,73 m ² (dla n = 20 vs n = 30) | 9,0 (bd.) | 19,0 (bd.) | HR = 3,44 (1,51; 7,83), p = 0,0032 |
| Mediana (95% CI) wyznaczona metodą Kaplan-Meiera w podgrupie chorych z eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m ² (dla n = 20 vs n = 30) | 16,0 (bd.) | 16,0 (bd.) | HR = 1,0 (95% CI: 0,8; 1,2) |
| Średnia (SD) | 19,7 (28,4) | 20,1 (19,2) | MD = -0,40 (-4,66; 3,86), p = 0,8540* |
| Odsetek ponownych hospitalizacji w ciągu 30 dni | | | |
| Częstość, n/N (%) | 45/246 (18,3%) | 62/254 (24,4%) | -6,0 (-13,3; 1,3) |
| Stosunek dni na leczeniu dożylnym do dni na leczeniu dożylnym lub doustnym | | | |
| Średnia (SD) czasu trwania terapii dożylnych [dni] | 8,1 (8,5) | 8,9 (9,6) | - |
| Średnia (SD) czasu trwania terapii dożylnych lub doustnych [dni] | 47,1 (32,4) | 46,4 (32,1) | - |
| Średni stosunek dni na leczeniu dożylnym/dni na leczeniu dożylnym lub doustnym (SD) | 0,4 (0,4) | 0,4 (0,4) | p = 0,742 |

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Ogółem, nie wykazano różnic w medianie czasu hospitalizacji pomiędzy grupą izawukonazolu, a grupą worykonazolu – mediany czasu hospitalizacji w tych grupach wyniosły odpowiednio 15 (95% CI: 10; 17) dni oraz 16,0 (95% CI: 14,0; 17,0), p = 0,607. Wyniki analizy w podgrupach wskazywały natomiast na istotnie krótszy czas hospitalizacji w podgrupie chorych z umiarkowanym do ciężkiego upośledzeniem czynności nerek (eGFR < 60 ml/min/1,73 m²): 9 vs 19 dni, HR = 3,44 (95% CI: 1,51; 7,83). W pozostałych podgrupach wyróżnionych w ramach oceny nie stwierdzano istotnych różnic w czasie hospitalizacji pomiędzy pacjentami leczonymi izawukonazolem oraz worykonazolem.

Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

5.5.5 Ocena bezpieczeństwa w populacji mITT i w populacji z możliwą inwazyjną chorobą grzybiczą

W kolejnej tabeli podsumowano analizę bezpieczeństwa w populacji mITT i w populacji z możliwą inwazyjną chorobą grzybiczą, którą zaprezentowano w doniesieniu konferencyjnym *Maertens 2016a*.

Tabela 25. Analiza bezpieczeństwa w populacji mITT i w populacji z możliwą inwazyjną chorobą grzybiczą, badanie *SECURE*.

| Oceniany parametr | ISA, n (%) | VOR, n (%) | Różnica ISA vs VOR (95% CI) [p.p.] | RR (95% CI)* | RD (95% CI)* |
|--|-------------|-------------|---|---|--|
| Populacja mITT (143 vs 129) | | | | | |
| Jakiegokolwiek TEAE | 138 (96,5%) | 126 (97,7%) | -1,2 (-5,1; 2,8) | 0,99 (0,95; 1,03) p = 0,5644 | -0,01 (-0,05; 0,03) p = 0,5640 |
| TEAE związane z leczeniem | 57 (39,9%) | 79 (61,2%) | -21,4 (-33,0; -9,8), p = 0,001 | 0,65 (0,51; 0,83) p = 0,0006 | -0,21 (-0,33; -0,10) NNT = 5 (4; 11) p = 0,0003 |
| TEAE prowadzące do zakończenia leczenia | 22 (15,4%) | 32 (24,8%) | -9,4 (-18,9; 0,1) | 0,62 (0,38; 1,01) p = 0,0550 | -0,09 (-0,19; 0,00) p = 0,0523 |
| Ciężkie (<i>serious</i>) TEAE | 82 (57,3%) | 83 (64,3%) | -7,0 (-18,6; 4,6) | 0,89 (0,74; 1,08) p = 0,2374 | -0,07 (-0,19; 0,05) p = 0,2361 |
| Zaburzenia oka | 23 (16,1%) | 38 (29,5%) | -13,4 (-24,1; -2,7), p < 0,05 | 0,55 (0,34; 0,86) p = 0,0099 | -0,13 (-0,23; -0,03) NNT = 8 (5; 29) p = 0,0081 |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych | 16 (11,2%) | 20 (15,5%) | -4,3 (-13,2; 4,6) | 0,72 (0,39; 1,33) p = 0,2968 | -0,04 (-0,12; 0,04) p = 0,2968 |
| Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone, w tym cysty i polipy | 12 (8,4%) | 13 (10,1%) | -1,7 (-9,4; 6,0) | 0,83 (0,39; 1,76) p = 0,6313 | -0,02 (-0,09; 0,05) p = 0,6321 |
| Zaburzenia psychiczne | 39 (27,3%) | 51 (39,5%) | -12,3 (-24,2; -0,3), p < 0,05 | 0,69 (0,49; 0,97) p = 0,0335 | -0,12 (-0,23; -0,01) NNT = 9 (5; 91) p = 0,0312 |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | 53 (37,1%) | 52 (40,3%) | -3,2 (-15,6; 9,1) | 0,92 (0,68; 1,24) p = 0,5826 | -0,03 (-0,15; 0,08) p = 0,5829 |
| Populacja z możliwą inwazyjną chorobą grzybiczą (88 vs 108) | | | | | |
| Jakiegokolwiek TEAE | 86 (97,7%) | 108 (100%) | -2,3 (-5,4; 0,8) | 0,98 (0,94; 1,01) p = 0,2123 | -0,02 (-0,06; 0,01) p = 0,2235 |
| TEAE związane z leczeniem | 43 (48,9%) | 65 (60,2%) | -11,3 (-25,3; 2,6) | 0,81 (0,62; 1,06) p = 0,1205 | -0,11 (-0,25; 0,03) p = 0,1114 |
| TEAE prowadzące do zakończenia leczenia | 12 (13,6%) | 23 (21,3%) | -7,7 (-18,2; 2,9) | 0,64 (0,34; 1,21) p = 0,1713 | -0,08 (-0,18; 0,03) p = 0,1542 |
| Ciężkie (<i>serious</i>) TEAE | 43 (48,9%) | 57 (52,8%) | -3,9 (-18,0; 10,1) | 0,93 (0,70; 1,22) p = 0,5875 | -0,04 (-0,18; 0,10) p = 0,5854 |

Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

| Oceniany parametr | ISA, n (%) | VOR, n (%) | Różnica ISA vs VOR (95% CI) [p.p.] | RR (95% CI)* | RD (95% CI)* |
|--|------------|------------|---|---|---|
| Zaburzenia oka | 14 (15,9%) | 27 (25,0%) | -9,1 (-21,4; 3,2) | 0,64 (0,36; 1,14) p = 0,1273 | -0,09 (-0,20; 0,02) p = 0,1111 |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych | 6 (6,8%) | 20 (18,5%) | -11,7 (-21,8; -1,6), p < 0,05 | 0,37 (0,15; 0,88) p = 0,0240 | -0,12 (-0,21; -0,03) NNT = 9 (5; 38) p = 0,0110 |
| Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone, w tym cysty i polipy | 4 (4,5%) | 15 (13,9%) | -9,3 (-18,3; -0,4), p < 0,05 | 0,33 (0,11; 0,95) p = 0,0401 | -0,09 (-0,17; -0,02) NNT = 11 (6; 67) p = 0,0195 |
| Zaburzenia psychiczne | 25 (28,4%) | 29 (26,9%) | 1,6 (-12,1; 15,3) | 1,06 (0,67; 1,67) p = 0,8081 | 0,02 (-0,11; 0,14) p = 0,8085 |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | 28 (31,8%) | 53 (49,1%) | -17,3 (-31,9; -2,6), p < 0,05 | 0,65 (0,45; 0,93) p = 0,0187 | -0,17 (-0,31; -0,04) NNT = 6 (4; 27) p = 0,0126 |

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Przeprowadzona analiza wykazała, że w populacji mITT, czyli wśród chorych z potwierdzoną lub prawdopodobną inwazyjną chorobą grzybiczą, częstość TEAEs związanych z leczeniem jest istotnie niższą podczas terapii ISA w odniesieniu do leczenia VOR, RR = 0,65 (95% CI: 0,51; 0,83), p = 0,0006, NNT = 5 (95% CI: 4; 11) – w podgrupie pacjentów z możliwą inwazyjną chorobą grzybiczą różnice w ocenie tego punktu końcowego między wyróżnionymi interwencjami nie były znamienne. W przypadku obu analizowanych populacji w pozostałych ogólnych kategoriach TEAEs nie stwierdzono istotnych różnic między ISA vs VOR.

Ponadto w populacji mITT istotne różnice na korzyść ISA w odniesieniu do VOR odnotowano w częstości występowania zaburzeń oka i zaburzeń psychicznych, a w podgrupie chorych z możliwą inwazyjną chorobą grzybiczą w ocenie zaburzeń wątroby i dróg żółciowych, występowania nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych, a także zaburzeń skóry i tkanki podskórnej.

5.5.6 Ocena zaburzeń wątroby i dróg żółciowych u pacjentów z lub bez allo-HSCT

W doniesieniu konferencyjnym *Heinz 2016* przedstawiono informacje na temat oceny zaburzeń wątroby i dróg żółciowych u pacjentów z lub bez allo-HSCT. Dane te zebrano w kolejnej tabeli.

Tabela 26. Ocena zaburzeń wątroby i dróg żółciowych – u pacjentów z lub bez allo-HSCT, badanie SECURE.

| Rodzaj TEAEs [^] | Chorzy bez allo-HSCT | | | | | Chorzy z allo-HSCT | | | | |
|---|--------------------------|--------------------------|--|--|--|-------------------------|-------------------------|--|--|--|
| | ISA, n (%), (N = 203) | VOR, n (%), (N = 208) | Różnica ISA vs VOR (95% CI) [p.p.] | RR (95% CI)* | RD (95% CI)* | ISA, n (%), (N = 54) | VOR, n (%), (N = 51) | Różnica ISA vs VOR (95% CI) [p.p.] | RR (95% CI)* | RD (95% CI)* |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych ogółem | 17 (8%) | 29 (14%) | -6 (-12; 1) | 0,60 (0,34; 1,06) p = 0,0779; RR = 0,6 [^] | -0,06 (-0,12; 0,00) p = 0,0716 | 6 (11%) | 13 (25%) | -14 (-31; 2) | 0,44 (0,18; 1,06) p = 0,0670; RR = 0,4 [^] | -0,14 (-0,29; 0,00) p = 0,0537 |
| Umiarkowane/poważne | 13 (6%) | 20 (10%) | -3 (-9; 3) | 0,67 (0,34; 1,30) p = 0,2351; RR = 0,7 [^] | -0,03 (-0,08; 0,02) p = 0,2291 | 4 (7%) | 8 (16%) | -8 (-23; 6) | 0,47 (0,15; 1,47) p = 0,1961; RR = 0,5 [^] | -0,08 (-0,20; 0,04) p = 0,1829 |
| Prowadzące do zakończenia leczenia | 1 (0.5%) | 3 (1%) | -1 (-3; 1) | 0,34 (0,04; 3,26) p = 0,3504; RR = 0,3 [^] | -0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,3234 | 0 | 3 (6%) | -6 (-14; 3) | 0,14 (0,01; 2,55) p = 0,1818 | -0,06 (-0,13; 0,01) p = 0,1121 |
| Związane z leczeniem | 4 (2%) | 17 (8%) | -6 (-11; -2) | 0,24 (0,08; 0,70) p = 0,0093; RR = 0,2; p < 0,01[^] | -0,06 (-0,10; -0,02) NNT = 17 (10; 50) p = 0,0037 | 1 (2%) | 9 (18%) | -16 (-29; 3) | 0,10 (0,01; 0,80) p = 0,0295; RR = 0,1; p < 0,01[^] | -0,16 (-0,27; -0,05) NNT = 7 (4; 22) p = 0,0051 |
| Ciężkie (<i>serious</i>) | 2 (1%) | 3 (1%) | -1 (-3; 2) | 0,68 (0,12; 4,05) p = 0,6745; RR = 0,7 [^] | 0,00 (-0,03; 0,02) p = 0,6718 | 1 (2%) | 3 (6%) | -4 (-13; 5) | 0,31 (0,03; 2,93) p = 0,3098; RR = 0,3 [^] | -0,04 (-0,11; 0,03) p = 0,2852 |
| Aktywność ALT ≥ 3 × GGN | 6/196 (3%) | 10/205 (5%) | -2 (-6; 3) | 0,63 (0,23; 1,69) | -0,02 (-0,06; 0,02) p = 0,3499 | 3 (6%) | 7/50 (14%) | -8 (-22; 5) | 0,40 (0,11; 1,45) | -0,08 (-0,20; 0,03) p = 0,1463 |

Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

| Rodzaj TEAEs [^] | Chorzy bez allo-HSCT | | | | | Chorzy z allo-HSCT | | | | |
|---|--------------------------|--------------------------|--|--|---|-------------------------|-------------------------|--|--|--------------------------------------|
| | ISA, n (%), (N = 203) | VOR, n (%), (N = 208) | Różnica ISA vs VOR (95% CI) [p.p.] | RR (95% CI)* | RD (95% CI)* | ISA, n (%), (N = 54) | VOR, n (%), (N = 51) | Różnica ISA vs VOR (95% CI) [p.p.] | RR (95% CI)* | RD (95% CI)* |
| | | | | p = 0,3578; RR = 0,6 [^] | | | | | p = 0,1624; RR = 0,4 [^] | |
| Aktywność ALT lub AST ≥ 3 × GGN | 8/196 (4%) | 20/205 (10%) | -6 (-11; 0) | 0,42 (0,19; 0,93) p = 0,0319 ; RR = 0,4 [^] | -0,06 (-0,11; -0,01) NNT = 18 (10; 132) p = 0,0237 | 3 (6%) | 7/50 (14%) | -8 (-22; 5) | 0,40 (0,11; 1,45) p = 0,1624; RR = 0,4 [^] | -0,08 (-0,20; 0,03) p = 0,1463 |
| Aktywność ALT lub AST ≥ 3 × GGN oraz stężenie bilirubiny 2 × GGN | 0/195 (0%) | 2/205 (1%) | -2 (-4; 1) | 0,21 (0,01; 4,35) p = 0,3130 | -0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,2475 | 1 (2%) | 5/50 (10%) | -6 (-17; 4) | 0,19 (0,02; 1,53) p = 0,1176; RR = 0,2 [^] | -0,08 (-0,17; 0,01) p = 0,0779 |

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] dane z doniesienia konferencyjnego *Heinz 2016*.

Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

W większości analizowanych poszczególnych TEAEs z zakresu zaburzeń wątroby i dróg żółciowych nie stwierdzono istotnych różnic między wyróżnionymi interwencjami. Tylko tego typu zdarzenia, które uznano za związane z leczeniem, występowały istotnie rzadziej podczas terapii ISA vs VOR zarówno w podgrupie chorych bez allo-HSCT, jak i pacjentów, u których wykonano allo-HSCT, odpowiednio $RR = 0,24$ (95% CI: 0,08; 0,70), $p = 0,0093$, $NNT = 17$ (95% CI: 10; 50) i $RR = 0,10$ (95% CI: 0,01; 0,80), $p = 0,0295$, $NNT = 7$ (95% CI: 4; 22). Ponadto w pierwszej z tych podgrup znamienne rzadziej pojawiała się podczas terapii ISA aktywność ALT lub AST $\geq 3 \times GGN$, $RR = 0,42$ (95% CI: 0,19; 0,93), $p = 0,0319$, $NNT = 18$ (95% CI: 10; 132). Autorzy doniesienia konferencyjnego dodali, że u pacjentów z allo-HSCT odnotowano większy odsetek chorych z podwyższoną aktywnością enzymów wątrobowych i zwiększonym stężeniem bilirubiny w porównaniu do chorych bez allo-HSCT, co jest zgodne ze znanymi powikłaniami wątrobowymi towarzyszącymi HSCT. Wskazano także, że leczenie ISA w przeciwieństwie do VOR nie wiązało się ze zwiększoną liczbą chorych z vs bez allo-HSCT, u których odnotowano zaburzenia wątroby i dróg żółciowych. Oznacza to, że ISA charakteryzuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa w porównaniu z VOR zarówno u pacjentów z przeszczepieniem, jak i bez niego, z wyraźną korzyścią w zakresie bezpieczeństwa dotyczącego wątroby po wykonaniu allo-HSCT.

6 Izawukonazol w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u chorych z uszkodzeniem nerek – badanie VITAL (*Perfect 2018*)

6.1 Opis metodyki włączonych badań

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 1 badanie kliniczne, ukierunkowane na ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania izawukonazolu w terapii pacjentów z inwazyjną aspergilozą i uszkodzeniem nerek (ang. *renal impairment*): VITAL. Badanie VITAL było wieloośrodkowym i międzynarodowym, prospektywnym badaniem klinicznym III fazy, przeprowadzonym bez grupy kontrolnej (badanie jednoramienne) i zaślepienia. Łączna populacja badania VITAL obejmowała pacjentów z rozpoznaniem inwazyjnej aspergilozy i uszkodzeniem nerek oraz chorych ze różnorodnymi inwazyjnymi grzybicami spowodowanymi rzadko występującymi gatunkami grzybów (badanie wielokohortowe). W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki oceny odnoszącej się do populacji chorych z inwazyjną aspergilozą (IA) i uszkodzeniem nerek, opublikowane w artykule *Perfect 2018* oraz dostępne w rejestrze *ClinicalTrials.gov* (NCT00634049); w opisie badania korzystano także z podsumowania raportu z badania klinicznego udostępnionego w serwisie internetowym sponsora badania (*VITAL CSR Synopsis*) oraz protokołu badania zamieszczonego częściowo w załączniku do publikacji *Marty 2016*. Ocena wyników leczenia miała wyłącznie charakter *posttest*.

Głównym punktem końcowym badania VITAL było uzyskanie odpowiedzi na leczenie (ang. *overall response*), określane również jako „powodzenie leczenia” (ang. *treatment success*), w dniu 42. w ocenie komitetu weryfikującego dane (DRC, z ang. *data review committee*). Drugorzędowymi punktami końcowymi było powodzenie leczenia w dniu 42., 84. i w momencie zakończenia leczenia (EOT, z ang. *end of treatment*), z uwzględnieniem poszczególnych komponentów odpowiedzi (odpowiedź kliniczna, radiologiczna i mykologiczna) w dniu 42., 84. i w dniu EOT, a także całkowite śmiertelność w dniach 42. i 84. Ocenę chorych prowadzono w dniach 1., 2., 3., 7., 14., 28., 42., 84., a następnie co miesiąc, jeśli po 84. dniu konieczne było kontynuowanie terapii.

Podsumowanie kluczowych cech metodyki badania VITAL, w odniesieniu do oceny w populacji chorych z wyłącznie mukormykozą, zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 27. Metodyka badania *VITAL*, oceniającego skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo izawukonazolu – analiza w populacji chorych z IA i uszkodzeniem nerek.

| Badanie | Metodyka | Okres obserwacji | Liczebność grupy | Ocena jakości NICE | Klasyfikacja AOTMiT | Liczba ośrodków | Sponsor |
|---|----------------------------------|--|---|--------------------|---------------------|---|---|
| <i>VITAL (Perfect 2018[^]);</i> NCT00634049 | Prospektywne badanie 1-ramiennie | 42 i 84 dni od rozpoczęcia leczenia; moment zakończenia terapii (EOT, ang. <i>End Of Treatment</i>) | Ogółem: 146 [†] Pacjenci z IA i uszkodzeniem nerek w momencie włączenia do badania (CrCl < 50 ml/min) ^{^^} : 24 Pacjenci z IA i uszkodzeniem nerek po zmianie protokołu (eGFR < 60 ml/min/1,73m ²) ^{^^} : 20 | 7/8 | IID | Prospektywne badanie <i>VITAL</i> : 34 (11 krajów [‡]) | <i>Basilea Pharmaceutica International / Astellas Pharma Global Development</i> |

[^] publikacja *Perfect 2018* zawiera całościowy opis metodyki badania *VITAL*, jak i podsumowanie wyników uzyskanych w poszczególnych kohortach, wyodrębnionych ze względu na rodzaj IFD (patogen/ty); większość wyników prezentowanych w tej publikacji została uprzednio opublikowana w innych pracach (w tym zakresie jest to praca wtórna), jednak wyniki dotyczące włączonych do badania *VITAL* chorych z IA zidentyfikowano wyłącznie w tej publikacji; dostępne również dane w rejestrze *ClinicalTrials.gov* (NCT00634049) traktowano jako uzupełniające informacje z publikacji *Perfect 2018*;

^{^^} pierwotnie w protokole badania *VITAL* uszkodzenie nerek zdefiniowano na podstawie szacowanego klirensu kreatyniny (CrCl), jako CrCl < 50 ml/min (wg wzoru *Cocrofta-Gaulta*); w późniejszym czasie, w związku ze zmianami w wytycznych praktyki klinicznej, do protokołu wprowadzono poprawkę, w wyniku której uszkodzenie nerek definiowano na podstawie szacowanego współczynnika przesączania kłębuszkowego (eGFR), jako eGFR < 60 ml/min/1,73m²; pacjenci włączeni do badania przed modyfikacją protokołu nie byli wykluczeni z badania, lecz ci, którzy nie spełniali kryterium uszkodzenia nerek po zmianie w protokole (n = 4) byli analizowani odrębnie;

[†] pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę izawukonazolu w ramach badania;

[‡] Belgia, Brazylia, Niemcy, Indie, Izrael, Liban, Meksyk, Rosja, Korea Południowa, Tajlandia, USA;

Badanie *VITAL* było badaniem wieloośrodkowym, poprawnie zaprojektowanym i przeprowadzonym (7/8 punktów w skali NICE). Wybór jednoramiennego schematu badawczego (rezygnacja z grupy kontrolnej) wynikał z adresowanej populacji chorych, reprezentujących zróżnicowane, rzadko występujące inwazyjne choroby grzybicze, w związku z czym tworzących w badanej próbie podgrupy o małych liczebnościach, uniemożliwiających przeprowadzenie miarodajnego porównania pomiędzy grupami, jak również jednoznaczne określenie standardu terapii, która miałaby stanowić leczenie w grupie kontrolnej; w przypadku chorych z IA mała oczekiwana liczebność pacjentów wynikała z dodatkowego wymogu obecności uszkodzenia nerek. Z uwagi na małą liczebność docelowej populacji chorych i brak hipotez statystycznych nie przeprowadzono formalnego oszacowania wymaganej liczebności próby. Niemniej w protokole badania (w wersji ostatecznej) zaznaczono, że oczekiwana liczebność całej próby w badaniu *VITAL* wynosi 150 pacjentów, z możliwością modyfikacji tej liczby, m.in. w celu włączenia do badania około 30 chorych z IFD i uszkodzeniem nerek.

Pierwszych 6 pacjentów wyraziło zgodę na udział w badaniu *VITAL* między 22 kwietnia 2008 r., a 6 października 2008 r. Następnie rekrutacja pacjentów została zawieszona między 23 stycznia 2009 r., a 3 kwietnia 2011 r. w celu przeprowadzenia dodatkowych, nieklinicznych badań bezpieczeństwa i zmiany sponsora z *Basilea Pharmaceutica International* na *Astellas Pharma Global Development*.

Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

Następnie, między 20 kwietnia 2011 r., a 21 czerwca 2013 r. do etapu skriningu zakwalifikowano kolejnych 143 chorych (informacje pochodzące z publikacji *Marty 2016*). Spośród 149 chorych, którzy wyrazili zgodę na udział w badaniu i zostali ocenieni pod względem spełniania kryteriów selekcji, co najmniej jedną dawkę izawukonazolu otrzymało 146 pacjentów (populacja ITT w badaniu *VITAL*).

Informacje dotyczące przepływu pacjentów rekrutowanych do badania *VITAL* – w całej populacji tego badania, przedstawiono w tabelach poniżej. Informacje dotyczące przerwania leczenia podano łącznie oraz dla podgrup chorych z uszkodzeniem nerek (RI; ang. *renal impairment*) i bez uszkodzenia nerek (NRI; ang. *no renal impairment*).

Tabela 28. Przepływ pacjentów w badaniu *VITAL* – cała populacja badania.

| Etap badania / populacja | | n (%) | | |
|--|--|-------------------|-------------------|----------------------|
| Selekcja do badania <i>VITAL</i> (cała populacja badania) | | | | |
| Skrining | | 149 | | |
| Pacjenci wykluczeni na etapie skriningu (wg przyczyn†): | | 3 | | |
| Niespełnienie kryteriów włączenia (możliwa IFD lub brak IFD) | | 2 | | |
| Zgon przed rozpoczęciem leczenia | | 1 | | |
| Rozpoczęcie leczenia ISA (populacja ITT) | | 146 (100%) | | |
| Informacje o przerwaniu leczenia w badaniu [^] | | RI†† (n = 59) | NRI (n = 87) | Łącznie (n = 146) |
| Pacjenci, którzy ukończyli leczenie | | 23 (39,0%) | 49 (56,3%) | 72 (49,3%) |
| Pacjenci, którzy przegrali leczenie (wg głównych przyczyn): | | 34 (57,6%) | 35 (40,2%) | 69 (47,3%) |
| Zgon | | 13 (22,0%) | 9 (10,3%) | 22 (15,1%) |
| Zdarzenie niepożądane/nowa choroba współistniejąca | | 10 (16,9%) | 8 (9,2%) | 18 (12,3%) |
| Niewystarczająca odpowiedź na leczenie | | 3 (5,1%) | 7 (8,0%) | 10 (6,8%) |
| Brak współpracy pacjenta | | 0 | 5 (5,7%) | 5 (3,4%) |
| Naruszenie protokołu w zakresie włączenia/wykluczenia | | 1 (1,7%) | 3 (3,4%) | 4 (2,7%) |
| Inne naruszenie protokołu | | 3 (5,1%) | 1 (1,1%) | 4 (2,7%) |
| Przyczyny administracyjne i inne | | 2 (3,4%) | 2 (2,3%) | 4 (2,7%) |
| Niezgłoszenie się na wizytę / utrata z obserwacji | | 2 (3,4%) | 0 | 2 (1,4%) |
| Informacje o przerwaniu udziału w badaniu [^] | | RI (n = 59) | NRI (n = 87) | Łącznie (n = 146) |
| Pacjenci obserwowani do zakończenia badania | | 30 (50,8%) | 52 (59,8%) | 82 (56,2%) |
| Pacjenci, którzy przegrali udział w badaniu (wg głównych przyczyn): | | 27 (45,8%) | 32 (36,8%) | 59 (40,4%) |
| Zgon | | 23 (39,0%) | 22 (25,3%) | 45 (30,8%) |
| Niezgłoszenie się na wizytę / utrata z obserwacji | | 2 (3,4%) | 5 (5,7%) | 7 (4,8%) |

Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

| Etap badania / populacja | n (%) | | |
|--|-----------------|-----------------|-----------------|
| Przyczyny administracyjne i inne | 2 (3,4%) | 2 (2,3%) | 4 (2,7%) |
| Wycofanie zgody na udział w badaniu | 0 | 3 (3,4%) | 3 (2,1%) |
| Pacjenci nadal leczeni w dniu odcięcia danych do analizy‡ | 2 (3,4%) | 3 (3,4%) | 5 (3,4%) |

† informacje dotyczące przyczyn wykluczenia zaczerpnięto z publikacji *Marty 2016*;

†† eGFR < 60 ml/min/1,73m²;

^ informacje zaczerpnięte z dokumentu *VITAL CSR Synopsis*;

‡ tj. w dniu 30 września 2013 r. (*VITAL CSR Synopsis*).

W kolejnej tabeli zebrano dane dotyczące przepływu pacjentów uwzględnionych w analizie chorych z IA i uszkodzeniem nerek.

Tabela 29. Przepływ pacjentów w badaniu *VITAL* – analiza w populacji pacjentów z IA i uszkodzeniem nerek.

| Etap badania / populacja | RI† | NRI | Łącznie |
|--|-------------------|------------------|-------------------|
| Rozpoczęcie leczenia ISA, IFD potwierdzona lub podejrzewana wg DRC (populacja mITT) | 20 | 4 | 24 |
| Informacje o przerwaniu leczenia w badaniu^ | | | |
| Pacjenci, którzy ukończyli leczenie | 8 (40,0%) | 1 (25,0%) | 9 (37,5%) |
| Pacjenci, którzy przerwali leczenie (wg głównych przyczyn): | 12 (60,0%) | 2 (50,0%) | 14 (58,3%) |
| Zdarzenie niepożądane/nowa choroba współistniejąca | 4 (20,0%) | 1 (25,0%) | 5 (20,8%) |
| Zgon | 3 (15,0%) | 1 (25,0%) | 4 (16,7%) |
| Niewystarczająca odpowiedź na leczenie | 2 (10,0%) | 0 | 2 (8,3%) |
| Inne naruszenie protokołu | 2 (10,0%) | 0 | 2 (8,3%) |
| Niezgłoszenie się na wizytę / utrata z obserwacji | 1 (5,0%) | 0 | 1 (4,2%) |
| Informacje o przerwaniu udziału w badaniu^ | | | |
| Pacjenci obserwowani do zakończenia badania | 10 (50,0%) | 1 (25,0%) | 11 (45,8%) |
| Pacjenci, którzy przerwali udział w badaniu (wg głównych przyczyn): | 10 (50,0%) | 2 (50,0%) | 12 (50,0%) |
| Zgon | 9 (45,0%) | 2 (50,0%) | 11 (45,8%) |
| Niezgłoszenie się na wizytę / utrata z obserwacji | 1 (5,0%) | 0 | 1 (4,2%) |
| Pacjenci nadal leczeni w dniu odcięcia danych do analizy‡ | 0 | 1 (25,0%) | 1 (4,2%) |

† eGFR < 60 ml/min/1,73m²;

^ informacje zaczerpnięte z dokumentu *VITAL CSR Synopsis*;

‡ tj. w dniu 30 września 2013 r. (*VITAL CSR Synopsis*).

Zgodnie z protokołem badania *VITAL*, populację ITT i *safety* zdefiniowano jako wszystkich włączonych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku. Populację mITT zdefiniowano jako wszystkich chorych w populacji ITT, którzy zostali sklasyfikowani na podstawie rodzaju patogenu przez niezależny komitet oceniający dane – DRC (*Data Review Committee*) jako pacjenci z dowiedzioną lub

Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

prawdopodobną inwazyjną chorobą grzybiczą (IFD). Cała populacja mITT badania VITAL została podzielona na populacje: mITT – pacjenci z zakażeniem *Aspergillus*, mITT – pacjenci z zakażeniem *Mucorales* oraz mITT – pacjenci zakażeni innym patogenem (w tym: inne grzyby strzępkowe, pleśnie NOS, grzyby dymorficzne, drożdże inne niż *Candida* oraz mieszane zakażenia grzybicze; ostatnia wymieniona podgrupa ta obejmowała m.in. 8 chorych z zakażeniem *Mucorales* i 11 chorych z zakażeniem *Aspergillus*).

Wśród 146 pacjentów, stanowiących populację mITT badania, do próby klinicznej VITAL włączono 24 pacjentów z potwierdzoną lub prawdopodobną IA i uszkodzeniem nerek w momencie włączenia do badania, tj. z CrCl < 50 ml/min. W późniejszym czasie, w związku ze zmianami w wytycznych praktyki klinicznej, do protokołu wprowadzono poprawkę, w wyniku której uszkodzenie nerek definiowano na podstawie szacowanego współczynnika przesączania kłębuszkowego (eGFR), jako eGFR < 60 ml/min/1,73m². Pacjenci włączeni do badania przed modyfikacją protokołu nie zostali wykluczeni z badania, lecz ci, którzy nie spełniali kryterium uszkodzenia nerek po zmianie w protokole (n = 4) byli analizowani odrębnie, jako podgrupa bez uszkodzenia nerek (NRI). Do analizy własnej ekstrahowano wyniki wszystkich pacjentów z IA uwzględnionych w badaniu VITAL, z zachowaniem podziału na pacjentów spełniających aktualnie stosowane kryterium uszkodzenia nerek (eGFR < 60 ml/min/1,73m²; n = 20) [RI] oraz pacjentów spełniających kryterium uszkodzenia nerek wyłącznie wg pierwotnej definicji (CrCl < 50 ml/min, przy eGFR ≥ 60 ml/min/1,73m²; n = 4) [NRI] oraz łącznie.

6.2 Charakterystyka włączonej populacji

6.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Do badania VITAL kwalifikowano dorosłych pacjentów obu płci, z masą ciała ≥ 40 kg, należących do jednej z czterech następujących grup: (1) chorych z udowodnioną, prawdopodobną lub możliwą (pod warunkiem uzyskania w ciągu 7 dni od rozpoczęcia leczenia wyniku badania diagnostycznego wskazującego na potwierdzoną lub prawdopodobną IFD) inwazyjną aspergilozę i współistniejącymi zaburzeniami czynności nerek, wymagających leczenia I linii; (2) chorych z udowodnioną lub prawdopodobną inwazyjną chorobą grzybiczą spowodowaną przez patogeny grzybicze inne niż *Aspergillus fumigatus* czy *Candida* sp. (tj. rzadkie pleśnie, drożdże czy grzyby dimorficzne), wymagających leczenia I linii; (3) chorych z udowodnioną lub prawdopodobną mukormykozą wymagających leczenia I linii oraz (4) chorych z udowodnioną lub prawdopodobną inwazyjną chorobą grzybiczą spowodowaną przez patogeny grzybicze inne niż *Aspergillus fumigatus* czy *Candida* sp., u których stwierdzono oporność na dotychczasową terapię (udokumentowana progresja choroby i brak poprawy klinicznej mimo otrzymania ≥ 7 dni

standardowego leczenia przeciwgrzybiczego), nietolerancję dotychczas prowadzonej terapii lub niemożność uzyskania odpowiedniego stężenia pozakonazolu, worykonazolu lub itrakonazolu. W protokole badania posługiwano się definicjami potwierdzonej (ang. *proven*) i prawdopodobnej (ang. *probable*) inwazyjnej choroby grzybiczej wg zaleceń EORTC/MSG z 2008 r. Z udziału w badaniu wykluczano chorych z wydłużeniem, bądź wysokim ryzykiem wydłużenia odstępu QT, poważnymi zaburzeniami czynności wątroby lub leczonych silnymi inhibitorami lub induktorami enzymów cytochromu P450.

Szczegółowo kryteria włączenia i wykluczenia do badania *VITAL* przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 30. Kryteria selekcji pacjentów do badania *VITAL*.

| Badanie | Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia |
|--------------|---|---|
| <i>VITAL</i> | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pacjenci obu płci w wieku ≥ 18 lat ▪ Masa ciała ≥ 40 kg ▪ Zdolność realizacji założeń protokołu badania ▪ Oczekiwane przeżycie ≥ 30 dni ▪ Przynależność do <u>jednej z następujących</u> podgrup chorych: <ol style="list-style-type: none"> i. Pacjenci z potwierdzoną, prawdopodobną lub możliwą[†] inwazyjną aspergilozą ze współistniejącymi zaburzeniami czynności nerek (klienens kreatyniny < 50 ml/min w momencie włączenia[‡]; w tym dializy), wymagający leczenia pierwszej linii ii. Pacjenci z potwierdzoną lub prawdopodobną – z dodatnim wynikiem posiewu[†] IFD spowodowaną przez patogeny grzybicze inne niż <i>Aspergillus fumigatus</i> i <i>Candida</i> spp. (tj. rzadkie pleśnie, drożdże lub grzyby dymorficzne) z lub bez zaburzeń nerek (w tym dializy), wymagający leczenia pierwszej linii; iii. Pacjenci z potwierdzoną lub prawdopodobną mukormykozą[^] (udokumentowana posiewem lub badaniem histologicznym lub cytologicznym) z lub bez zaburzeń nerek (w tym dializy), wymagający leczenia pierwszej linii; iv. Pacjenci z potwierdzoną lub prawdopodobną – z dodatnim wynikiem posiewu[†] IFD spowodowaną przez patogeny grzybicze inne niż <i>Aspergillus fumigatus</i> czy <i>Candida</i> sp. z lub bez zaburzeń nerek (w tym dializy), oporną na obecnie [tj. w momencie kwalifikacji do badania] stosowaną terapię (jednoznacznie udokumentowana progresja choroby i brak poprawy klinicznej pomimo standardowego leczenia przeciwgrzybiczego prowadzonego przez ≥ 7 dni) lub chorzy nietolerujący aktualnie prowadzonej terapii (podwojenie stężenia kreatyniny w surowicy do > 2 GGN w ciągu 48 godzin; stężenie | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Cięża, karmienie piersią, a także wiek rozrodczy i niestosowanie wysoce skutecznych metod antykoncepcji ▪ Chorzy, którzy wcześniej otrzymywali ISA w ramach badania III fazy lub którzy wymagali leczenia I linii IA i otrzymali > 4 dni skumulowanej terapii itrakonazolem, worykonazolem lub pozakonazolem w ciągu 7 dni przed pierwszym podaniem badanego leku ▪ Inne: <ul style="list-style-type: none"> ○ Alergia, nadwrażliwość lub jakiegokolwiek ciężka reakcja na leki przeciwgrzybicze z grupy triazoli bądź którykolwiek składnik badanego leku ○ Wysokie ryzyko wydłużenia odstępu QT, w tym ze względu na wyjściowe wydłużenie odstępu QT skorygowanego o częstość akcji serca (wzór Fridericia) ≥ 500 ms, obecność czynników ryzyka wystąpienia częstoskurczu typu <i>Torsade de Pointes</i> (np. niewyrównana niewydolność serca, nieprawidłowe stężenia potasu lub magnezu, niemożliwe do normalizacji, niestabilna choroba serca w ciągu ostatnich 30 dni, długi odstęp QT w wywiadzie rodzinnym lub wrodzony zespół krótkiego QT) bądź stosowania jednocześnie leków, które powodują wydłużenie odstępu QT ○ Zaburzenia czynności wątroby: stężenie bilirubiny $\geq 3 \times$ GGN, aktywność ALT lub AST $\geq 5 \times$ GGN, rozpoznana marskość wątroby lub jej przewlekła niewydolność w momencie włączenia do badania ○ Jednoczesne stosowanie astemizolu, cyzaprydu, ryfampicyny, ryfabutyliny, alkaloidów sporyszu, długodziałających barbituranów, rytonawiru, efawireny, karbamazepiny, pimozyny, chinidyny, neostygminy, terfenadyny, ketokonazolu, walproinianu lub ziela dziurawca |

| Badanie | Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia |
|---------|---|--|
| | <p>kreatyniny > 2,0 mg/ml w przypadku terapii lekiem z grupy polienów lub worykonazolem i.v.; jakiegokolwiek inne istotne AEs związane z obecnym leczeniem przeciwgrzybiczym, prowadzące do przerwania leczenia, np. utrzymujące się zaburzenia widzenia, reakcja alergiczna, fototoksyczność lub poważna reakcja na wlew (przełom nadciśnieniowy, silne dreszcze lub wstrząs); bądź pacjenci, u których nie uzyskano odpowiedniego stężenia pozakonazolu, worykonazolu lub itrakonazolu we krwi</p> | <p>w ciągu 5 dni przed pierwszym podaniem badanego leku</p> <ul style="list-style-type: none"> o Przewlekła inwazyjna aspergiloza, <i>aspergilloma</i>, alergiczna aspergiloza oskrzelowo-płucna, zaawansowane zakażenie HIV (np. liczba komórek CD4 < 50/mm³) lub jakiegokolwiek inny, powiązany czasowo stan pacjenta, sugerujący inną etiologię obserwowanych objawów klinicznych przy braku dowodów na ogólnoustrojowe zakażenie grzybicze i mógłby spowodować naruszenie założeń protokołu lub utrudnić ocenę skuteczności lub stanowić, w opinii badacza, nieakceptowalne dodatkowe ryzyko zdrowotne dla pacjenta |

† posługiwano się definicjami potwierdzonej (ang. *proven*), prawdopodobnej (ang. *probable*) i możliwej (ang. *possible*) IFD wg zaleceń EORTC/MSG z 2008 r.; w przypadku chorych z „możliwą” IA wymagano uzyskania w ciągu 7 dni od rozpoczęcia leczenia wyniku badania diagnostycznego wskazującego na potwierdzoną lub prawdopodobną IFD;

‡ po zmianie protokołu: eGFR < 60 ml/min/1,73m²;

^ „potwierdzona mukormykoza” – rozpoznanie mukormykozy potwierdzone badaniem histopatologicznym lub posiewem z miejsc jałowych; „prawdopodobna mukormykoza” – dodatni wynik posiewu materiału z dróg oddechowych u chorych z zapaleniem płuc, przy braku alternatywnej przyczyny.

Z całej populacji badania *VITAL* spełniającej opisane wyżej kryteria do analizy opublikowanej w pracy *Perfect 2018* wyodrębniono chorych z grupy spełniającej kryterium „(1)”, tj. chorych z udowodnioną, prawdopodobną lub możliwą (pod warunkiem uzyskania w ciągu 7 dni od rozpoczęcia leczenia wyniku badania diagnostycznego wskazującego na potwierdzoną lub prawdopodobną IFD) inwazyjną aspergilozą i współistniejącymi zaburzeniami czynności nerek, wymagających leczenia I linii.

Zgodnie z protokołem badania główna analiza w grupie chorych z IA i uszkodzeniem nerek, przeprowadzona zgodnie ze zmodyfikowaną regułą ITT (mITT; analiza w grupie pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę izawukonazolu), obejmowała chorych z wyłączną inwazyjną aspergilozą, tj. bez współzakażenia innym patogenem grzybiczym. Pacjenci z mieszanymi IFD mogli być włączani do badania *VITAL* (decyzja badacza), ale wyniki w tej podgrupie chorych były przedmiotem odrębnej analizy i publikacji (patrz: rozdz. 8).

6.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

W tabeli poniżej przedstawiono najważniejsze kliniczne oraz demograficzne charakterystyki wyjściowe pacjentów z inwazyjną aspergilozą i uszkodzeniem nerek (wg wyjściowej definicji zastosowanej w protokole) uwzględnionych w próbie *VITAL*.

Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

Tabela 31. Wyjściowe charakterystyki kliniczne i demograficzne chorych włączonych do badania VITAL – analiza w populacji pacjentów z IA i uszkodzeniem nerek.

| Charakterystyka | RI (N = 20) | NRI (N = 4) | Łącznie (N = 24) |
|---|----------------|----------------|---------------------|
| Wiek [lata] | | | |
| Mediana wieku (zakres) | 61,0 (19–92) | 38,5 (18–71) | 60,5 (18–92) |
| Płeć, n (%) | | | |
| Mężczyźni | 12 (60,0%) | 3 (75,0%) | 15 (62,5%) |
| Rasa, n (%) | | | |
| Biała | 17 (85,0%) | 4 (100,0%) | 21 (87,5%) |
| Czarna | 0 | 0 | 0 |
| Azjatycka | 3 (15,0%) | 0 | 3 (12,5%) |
| Wyjściowe czynniki ryzyka, n (%) | | | |
| Neutropenia | 5 (25,0%) | 3 (75,0%) | 8 (33,3%) |
| Allogeniczny przeszczep szpiku kostnego | 7 (35,0%) | 2 (50,0%) | 9 (37,5%) |
| Niekontrolowany nowotwór złośliwy | 5 (25,0%) | 2 (50,0%) | 7 (29,2%) |
| Złośliwy nowotwór hematologiczny | 11 (55,0%) | 3 (75,0%) | 14 (58,3%) |
| Stosowanie glikokortykosteroidów | 12 (60,0%) | 1 (25,0%) | 13 (54,2%) |

* obliczono na podstawie danych dostępnych w publikacji;

Do badania VITAL włączono 24 pacjentów z potwierdzoną lub prawdopodobną IA i uszkodzeniem nerek w momencie włączenia do badania, tj. z CrCl < 50 ml/min. Z tej grupy 20 (83,3%) pacjentów spełniało kryterium uszkodzenia nerek przyjęte po modyfikacji protokołu, tj. eGFR < 60 ml/min/1,73 m², a pozostałych 4 pacjentów opisywano w analizach wyników jako chorych bez uszkodzenia nerek.

Mediana wieku w całej grupie chorych pierwotnie włączonych jako IA z uszkodzeniem nerek wynosiła 60,5 roku, a 62,5% chorych stanowili mężczyźni; przeważali pacjenci rasy białej (87,5%). Wśród wyjściowych czynników ryzyka najczęściej wskazywano złośliwy nowotwór hematologiczny (58,3%).

W grupie 20 chorych z uszkodzeniem nerek zdefiniowanym jako eGFR < 60 ml/min/1,73 m² (RI) mediana wieku wynosiła 61,0 lat, mężczyźni stanowili 60,0%, a pacjenci rasy białej – 85,0%. Wśród wyjściowych czynników ryzyka najczęściej wskazywano stosowanie glikokortykosteroidów (60,0%).

Zgodnie z kryteriami włączenia dla pacjentów z IA i RI kwalifikowanych do badania VITAL wszyscy analizowani chorzy wymagali pierwszoliniowego leczenia IFN.

6.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

W badaniu *VITAL* chorzy otrzymywali, doustnie lub dożylnie (decyzja badacza, z możliwością zmiany drogi podania w trakcie terapii), izawukonazol w dawce 200 mg, co 8 godzin przez pierwsze 6 dawek, a następnie w dawce 200 mg raz dziennie. Maksymalny czas leczenia ISA w badaniu *VITAL* określono na 180 dni (po modyfikacji protokołu; pierwotnie: 84 dni), z możliwością wydłużenia terapii w przypadku oczekiwanych korzyści klinicznych z dalszego leczenia.

W analizowanej populacji chorych z IA mediana czasu leczenia ISA wyniosła 54 dni w przypadku chorych z uszkodzeniem nerek zdefiniowanym jako eGFR < 60 ml/min/1,73 m² oraz 204 dni u chorych, którzy nie spełniali kryterium uszkodzenia nerek po modyfikacji protokołu.

Szczegółowe informacje na temat interwencji stosowanej w próbie *VITAL*, w odniesieniu do analizowanej populacji chorych z IA, zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 32. Opis interwencji w badaniu *VITAL* – analiza w populacji pacjentów z IA i uszkodzeniem nerek.

| Charakterystyka | Leczenie izawukonazolem [ISA] w badaniu <i>VITAL</i> | |
|--|---|--|
| | N = 37 | |
| Schemat leczenia | Izawukonazol w dawce 200 mg, co 8 godzin przez pierwsze 6 dawek (dawka nasycająca), a następnie w dawce 200 mg raz dziennie | |
| Droga podania, postać leku | Doustnie i/lub dożylnie. Wybór postaci leku należał do badaczy w poszczególnych ośrodkach realizujących badanie. | |
| Dzienna dawka, mediana (IQR) [mg] | bd. | |
| Czas trwania leczenia, mediana (IQR) [dni] | Podgrupa RI: 54 (bd.; maks. 174) dni. Podgrupa NRI: 204 (bd.; maks. 343) dni | |
| Uzyskane stężenie leku w osoczu, mediana (IQR) [µg/ml] | bd. | |

6.4 Skuteczność kliniczna

W ramach oceny skuteczności w badaniu *VITAL* analizie poddano odpowiedź na leczenie (w tym powołanie leczenia zdefiniowane jako uzyskanie odpowiedzi całkowitej lub częściowej) w ocenie niezależnego od sponsora badania komitetu weryfikującego dane (DRC, z ang. *data review committee*) i w ocenie badacza (INV; ang. *investigator*) oraz całkowitą śmiertelność. Ocenę prowadzono w okresach

Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

obserwacji: do dnia 42., do dnia 84. oraz (z wyłączeniem śmiertelności) w momencie zakończenia leczenia (EOT; ang. *end of treatment*). Definicje wspomnianych punktów końcowych zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 33. Definicje punktów końcowych skuteczności klinicznej uwzględnionych w badaniu VITAL.

| Punkt końcowy* | Definicja* |
|---|---|
| Wyniki odnoszące się do śmiertelności/przeżywalności | |
| Śmiertelność całkowita ^{^^} (ang. <i>all-cause mortality</i>), do dnia 42. i 84. | <p>Odsetek chorych zmarłych z jakiegokolwiek przyczyny (do zgonów zaliczono również chorych o nieznanym statusie przeżycia w momencie oceny), od dnia podania pierwszej dawki leku do dnia oceny (wyniki podano po 42 i po 84 dniach).</p> <p>W analizie kliniczno-kontrolnej, przeprowadzonej w subpopulacji chorych leczonych w I linii, przeprowadzono także analizę całkowitego przeżycia metodą Kaplana-Meiera.</p> |
| Ocena odpowiedzi na leczenie | |
| Powodzenie leczenia (ang. <i>success rate</i> ; odpowiedź na leczenie ogółem) w ocenie DRC i INV, w dniu 42. [^] , 84. i w momencie zakończenia leczenia (EOT) | <p>Powodzenie leczenia zdefiniowano jako uzyskanie odpowiedzi całkowitej lub częściowej, natomiast pozostałe kategorie odpowiedzi (patrz niżej) uznawano za niepowodzenie leczenia. Chorzy, którzy zmarli w dniu 42. lub wcześniej (i analogicznie dla dnia 84.) uznawani byli za pacjentów z niepowodzeniem terapii, nawet jeśli uzyskali oni odpowiedź świadczącą o powodzeniu terapii w ocenie DRC (ang. <i>Data Review Committee</i>).</p> <p>Ocena odpowiedzi na leczenie została przeprowadzona przez DRC[†] w 42. i 84. dniu oraz w momencie zakończenia leczenia EOT (ang. <i>end of treatment</i>), wg następujących kategorii:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Odpowiedź całkowita: ustąpienie wszystkich podmiotowych i przedmiotowych objawów klinicznych związanych z IFD; ustąpienie nieprawidłowości radiologicznych ($\geq 90\%$ radiologiczna odpowiedź w przypadku inwazyjnej aspergilozy i innych zakażeń grzybami strzępkowymi bądź zgodnie z oceną DRC dla innych patogenów) oraz przypuszczalna lub udokumentowana eradykacja patogenu. ▪ Odpowiedź częściowa: ustąpienie przynajmniej niektórych przedmiotowych i podmiotowych objawów klinicznych związanych z IFD ($\geq 25\%$ odpowiedź radiologiczna w dniu 42. i $\geq 50\%$ w 84. dniu w przypadku inwazyjnej aspergilozy lub innych grzybów strzępkowych bądź zgodnie z oceną DRC dla innych patogenów) oraz przypuszczalna lub udokumentowana eradykacja patogenu. ▪ Stabilizacja choroby: niewielka zmiana lub brak zmian w zakresie przedmiotowych i podmiotowych objawów klinicznych i nieprawidłowości radiologicznych związanych z IFD, ale brak dowodów progresji spełniającej kryteria kliniczne, mykologiczne i radiologiczne. ▪ Progresja choroby: dowody progresji spełniającej kryteria kliniczne, radiologiczne i mykologiczne oraz pogorszenie lub wystąpienie nowych podmiotowych lub przedmiotowych objawów klinicznych i/lub nieprawidłowości radiologicznych związanych z IFD, bądź konieczność zastosowania alternatywnego systemowego leczenia przeciwgrzybiczego. ▪ Zgon. ▪ Brak oceny. |
| Kliniczna odpowiedź na leczenie w ocenie DRC i INV, w dniu 42., 84. i EOT ^{††} | <p>Spełnienie kryteriów powodzenia leczenia (ang. <i>success</i>) wg następującej klasyfikacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Powodzenie leczenia: <ul style="list-style-type: none"> • Ustąpienie wszystkich podmiotowych i przedmiotowych objawów klinicznych przypisywanych IFD. • Częściowe ustąpienie podmiotowych i przedmiotowych objawów klinicznych przypisywanych IFD. ▪ Niepowodzenie leczenia: brak ustąpienia jakichkolwiek podmiotowych i przedmiotowych objawów klinicznych i/lub ich pogorszenie lub brak oceny/brak danych. ▪ Brak możliwości oceny: podmiotowe i przedmiotowe objawy kliniczne wyjściowo nieobecne oraz brak rozwoju objawów przypisywanych IFD po rozpoczęciu badania. |

| Punkt końcowy* | Definicja* |
|---|---|
| Mykologiczna odpowiedź na leczenie w ocenie DRC i INV, w dniu 42., 84. i EOT++ | <p>Spełnienie kryteriów powodzenia leczenia wg następującej klasyfikacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Powodzenie leczenia: <ul style="list-style-type: none"> • Eradykacja patogenu. • Przepuszczalna eradykacja patogenu. ▪ Niepowodzenie leczenia: obecność patogenu lub podejrzenie obecności patogenu lub brak oceny/brak danych. ▪ Brak możliwości oceny: brak dostępnej wyjściowej oceny mykologicznej. |
| Radiologiczna odpowiedź na leczenie w ocenie DRC i INV, w dniu 42., 84. i EOT++ | <p>Spełnienie kryteriów powodzenia leczenia wg następującej klasyfikacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Powodzenie leczenia: <ul style="list-style-type: none"> • Ocena w dniu 42: poprawa o $\geq 25\%$ względem stanu wyjściowego w przypadku inwazyjnej aspergilozy lub innych grzybów strzępkowych bądź zgodnie z oceną DRC dla innych patogenów • Ocena w dniu 84: poprawa o $\geq 50\%$ względem stanu wyjściowego w przypadku inwazyjnej aspergilozy lub innych grzybów strzępkowych bądź zgodnie z oceną DRC dla innych patogenów • Ocena w dniu EOT: poprawa o $\geq 25\%$ względem stanu wyjściowego w przypadku zakończenia leczenia przed 42 dniem; poprawa o $\geq 50\%$ względem stanu wyjściowego, w przypadku, gdy zakończenie nastąpiło po 42 dniu w przypadku inwazyjnej aspergilozy lub innych grzybów strzępkowych bądź zgodnie z oceną DRC dla innych patogenów ▪ Niepowodzenie leczenia ▪ Brak wyników oceny radiologicznej przeprowadzonej po rozpoczęciu udziału w badaniu (<i>post-baseline</i>) w przypadku pacjentów z wyjściowymi radiologicznymi dowodami choroby. ▪ Ocena radiologiczna wyjściowo nie miała zastosowania. |

* informacje podane w tabeli pochodzą z załącznika do publikacji *Marty 2016*;

^ ocena wg DRC – pierwszorzędowy punkt końcowy badania;

^^ kluczowy drugorzędowy punkt końcowy badania;

† w celu wsparcia działań komitetu weryfikującego dane (DRC) niezależny centralny radiolog kodował wszystkie obrazy radiologiczne wykonane po włączeniu pacjentów do badania jako: poprawa o $< 25\%$, poprawa o od $\geq 25\%$ do $< 50\%$, poprawa o od $\geq 50\%$ do $< 90\%$ lub poprawa o $\geq 90\%$;

++ drugorzędowy punkt końcowy badania.

6.4.1 Śmiertelność całkowita

W kolejnej tabeli zaprezentowano wyniki badania *VITAL* dla populacji z IA i uszkodzeniem nerek w zakresie śmiertelności całkowitej, tj. odsetków zgonów z jakiegokolwiek przyczyny odnotowanych do dnia 42. lub 84.

Tabela 34. Śmiertelność całkowita do dnia 42. i 84. [n (%)], ISA, badanie *VITAL* – analiza w populacji pacjentów z IA i uszkodzeniem nerek.

| Okres obserwacji | RI (N = 20) | NRI (N = 4) | łącznie (N = 24) |
|------------------|----------------|----------------|---------------------|
| Do dnia 42. | 3 (15,0%) | 0 | 3 (12,5%) |
| Do dnia 84. | 5 (25,0%) | 1 (25,0%) | 6 (25,0%) |

Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

Wśród wszystkich chorych z wyłączną IA analizowanych w badaniu *VITAL* śmiertelność całkowita wyniosła 12,5% (n = 3) w dniu 42. i 25,0% (n = 6) w dniu 84. W podgrupie pacjentów z uszkodzeniem nerek zdefiniowanym jako eGFR < 60 ml/min/1,73 m² śmiertelność całkowita w dniu 42. i 84. wyniosła, odpowiednio, 15,0% (n = 3) i 25,0% (n = 5).

6.4.1.1 Odpowiedź na leczenie

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki badania *VITAL*, populacja z mieszanymi IFD, w zakresie odsetków pacjentów, u których w analizowanych okresach obserwacji uzyskano powodzenie leczenia, a także częstość odpowiedzi we wszystkich wyróżnionych kategoriach.

Tabela 35. Powodzenie leczenia i poszczególne kategorie odpowiedzi na leczenie, ISA, badanie *VITAL* – analiza w populacji pacjentów z IA i uszkodzeniem nerek.

| Punkt końcowy / kategoria odpowiedzi | RI (N = 20) | NRI (N = 4) | łącznie (N = 24) |
|--|----------------|----------------|---------------------|
| Odpowiedź na leczenie w ocenie DRC do dnia 42., n (%) | | | |
| Powodzenie leczenia | 5 (25,0%) | 2 (50,0%) | 7 (29,2%)* |
| Odpowiedź całkowita | bd. | bd. | bd. |
| Odpowiedź częściowa | bd. | bd. | bd. |
| Niepowodzenie leczenia | 15 (75,0%)* | 2 (50,0%)* | 17 (70,8%)* |
| Stabilizacja choroby | bd. | bd. | bd. |
| Progresja choroby | bd. | bd. | bd. |
| Zgon | bd. | bd. | bd. |
| Nie oceniono | bd. | bd. | bd. |
| Odpowiedź na leczenie w ocenie DRC do dnia 84., n (%) | | | |
| Powodzenie leczenia | 6 (30,0%) | 1 (25,0%) | 7 (29,2%)* |
| Odpowiedź całkowita | bd. | bd. | bd. |
| Odpowiedź częściowa | bd. | bd. | bd. |
| Niepowodzenie leczenia | 14 (70,0%)* | 3 (75,0%)* | 17 (70,8%)* |
| Stabilizacja choroby | bd. | bd. | bd. |
| Progresja choroby | bd. | bd. | bd. |
| Zgon | bd. | bd. | bd. |
| Nie oceniono | bd. | bd. | bd. |

| Punkt końcowy / kategoria odpowiedzi | RI (N = 20) | NRI (N = 4) | Łącznie (N = 24) |
|---|----------------|--------------------------|----------------------------|
| Odpowiedź w ocenie DRC do dnia EOT^{^^}, n (%) | | | |
| Powodzenie leczenia | 6 (30,0%) | 2/3 [^] (66,7%) | 8/23 [^] (34,8%) |
| Odpowiedź całkowita | 3 (15,0%) | 1/3 [^] (33,3%) | 4/23 [^] (17,4%) |
| Odpowiedź częściowa | 3 (15,0%) | 1/3 [^] (33,3%) | 4/23 [^] (17,4%) |
| Niepowodzenie leczenia | 14 (70,0%) | 1/3 [^] (33,3%) | 15/23 [^] (65,2%) |
| Stabilizacja choroby | 4 (20,0%) | 0 | 4/23 [^] (17,4%) |
| Progresja choroby | 10 (50,0%) | 1/3 [^] (33,3%) | 11/23 [^] (47,8%) |

* obliczono na podstawie danych zawartych w publikacji;

[^] 1 pacjent, który kontynuował leczenie po zakończeniu okresu obserwacji w badaniu, został wykluczony z podstawy procentowania;

^{^^} dane z publikacji *Perfect 2018* uzupełnione informacjami zawartymi w *VITAL CSR Synopsis*.

Do 42. dnia od momentu rozpoczęcia leczenia izawukonazolem wśród chorych z IA włączonych do badania *VITAL* na podstawie pierwotnie przyjętego kryterium uszkodzenia nerek (CrCL < 50 ml/min) powodzenie terapii uzyskano u 29,2% (n = 7) chorych. W podgrupie chorych z IA i uszkodzeniem nerek zdefiniowanym jako eGFR < 60 ml/min/1,73 m² (podgrupa RI) powodzenie terapii odnotowano w przypadku 25,0% (n = 5) pacjentów. Do dnia 84. wskaźnik powodzenia terapii wynosił 29,2% (n = 7) i 6 (30,0%), odpowiednio w całej analizowanej populacji z IA i w podgrupie RI. Szczegółowe dane dla okresów obserwacji 42 i 84 dni, w postaci odsetków pacjentów, u których wystąpiły poszczególne kategorie odpowiedzi na leczenie, z uwzględnieniem stabilizacji choroby i progresji, nie były dostępne.

W momencie zakończenia terapii (EOT) powodzenie leczenia uzyskano u odpowiednio 34,8% (n = 8) i 30,0% (n = 6) pacjentów, odpowiednio w całej analizowanej populacji z IA i w podgrupie RI. Na 8 obserwowanych odpowiedzi 4 stanowiły odpowiedzi całkowite i 4 – częściowe. Stabilizację choroby obserwowano u 17,4% (n = 4) chorych ogółem i u 20,0% (n = 4) pacjentów w grupie RI. Do progresji IFD doszło natomiast u 47,8% (n = 11) chorych ogółem i 50,0% (n = 10) pacjentów w podgrupie RI.

W rejestrze badań klinicznych *ClinicalTrials.gov* (NCT00634049) odnaleziono dodatkowo niezawarte w publikacji *Perfect 2018* wyniki oceny poszczególnych komponentów odpowiedzi, w ocenie DRC i badacza (INV; ang. *investigator*). Dostępne dane zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 36. Powodzenie leczenia w ocenie DRC i INV – komponenty odpowiedzi, ISA, badanie *VITAL* – analiza w populacji pacjentów z IA i uszkodzeniem nerek.

| Okres obserwacji | Odpowiedź kliniczna | Odpowiedź mykologiczna | Odpowiedź radiologiczna |
|------------------|---------------------|------------------------|-------------------------|
| RI (N = 20), %† | | | |
| Ocena DRC | | | |

Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

| Okres obserwacji | Odpowiedź kliniczna | Odpowiedź mykologiczna | Odpowiedź radiologiczna |
|------------------------|---------------------|------------------------|-------------------------|
| Do dnia 42. | 55,0% | 30,0% | 30,0% |
| Do dnia 84. | 45,0% | 35,0% | 20,0% |
| W dniu EOT | 55,0% | 35,0% | 15,0% |
| Ocena INV | | | |
| Do dnia 42. | 60,0% | 46,7% | 35,0% |
| Do dnia 84. | 55,0% | 44,4% | 40,0% |
| W dniu EOT | 60,0% | 50,0% | 35,0% |
| NRI (N = 4), %† | | | |
| Ocena DRC | | | |
| Do dnia 42. | 75,0% | 50,0% | 25,0% |
| Do dnia 84. | 25,0% | 25,0% | 25,0% |
| W dniu EOT | 66,7% | 66,7% | 66,7% |
| Ocena INV | | | |
| Do dnia 42. | 75,0% | 66,7% | 75,0% |
| Do dnia 84. | 55,0% | 50,0% | 50,0% |
| W dniu EOT | 75,0% | 66,7% | 50,0% |

† Wyniki były dostępne wyłącznie w postaci odsetków pacjentów (nie podano liczb pacjentów); z uwagi na małą podstawę procentowania w analizie własnej nie wyliczono liczb pacjentów, u których wystąpił dany wynik z podanych odsetków.

Wśród chorych z z IA i uszkodzeniem nerek zdefiniowanym jako $eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (podgrupa RI) w dniu zakończenia leczenia odpowiedź kliniczną, mykologiczną i radiologiczną w ocenie DRC uzyskano u, odpowiednio, 55,0%, 35,0% i 15,0% chorych. Wyniki oceny lokalnej wskazywały na wyższe odsetki powodzenia terapii w zakresie każdego z komponentów odpowiedzi (odpowiednio 60,0%, 50,0% i 35,0%). W podgrupie pacjentów, którzy nie spełnili zaktualizowanego kryterium uszkodzenia nerek (NRI) w dniu EOT odpowiedź kliniczną, mykologiczną i radiologiczną w ocenie DRC uzyskano (w każdym przypadku) u 66,7% chorych, a w ocenie badacza – u, odpowiednio, 75,0%, 66,7% i 50,0% chorych.

6.4.2 Bezpieczeństwo

6.4.2.1 Zdarzenia niepożądane

Tabela zamieszczona poniżej prezentuje informacje na temat zdarzeń niepożądanych najczęściej odnotowywanych w próbie VITAL wśród chorych z IA. Badacze przedstawili informacje na temat zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły od momentu podania pierwszej dawki do 28 dnia po podaniu ostatniej dawki badanego leku (TEAEs, ang. *treatment-emergent adverse events*): ogółem, ciężkich oraz

Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

najczęściej zgłaszanych ($u \geq 15\%$ pacjentów). Wyniki oceny bezpieczeństwa były dostępne dla całej populacji chorych z IA włączonych do próby VITAL (bez wyodrębnienia podgrup RI i NRI).

Tabela 37. Ocena bezpieczeństwa –TEAEs, ISA, badanie VITAL – analiza w populacji pacjentów z IA i uszkodzeniem nerek (N = 24).

| TEAEs | n (%) |
|--|------------|
| Ogółem | 35 (94,6%) |
| Ciężkie TEAEs | 28 (75,7%) |
| Najczęściej występujące ($u \geq 15\%$ pacjentów) TEAEs, wg preferowanego terminu MedDRA | |
| Wymioty | 12 (32,4%) |
| Nudności | 10 (27,0%) |
| Biegunka | 10 (27,0%) |
| Gorączka | 10 (27,0%) |
| Ból głowy | 6 (16,2%) |
| Obrzęk obwodowy | 6 (16,2%) |
| Zaparcia | 8 (21,6%) |
| Hipokaliemia | 2 (5,4%) |
| Stan splątania | 1 (2,7%) |
| Zakażenie dróg moczowych | 2 (5,4%) |
| Oslabienie tętnienia | 6 (16,2%) |
| Niewydolność oddechowa | 3 (8,1%) |

Co najmniej jedno zdarzenie niepożądane (TEAE) wystąpiło u 94,6% analizowanych pacjentów z IA, a ciężkie AEs – u 75,7% osób w tej grupie. Najczęściej zgłaszanymi AEs były wymioty (32,4%) oraz nudności, biegunka i gorączka (u 27,0% chorych każde).

7 Izawukonazol w leczeniu mukormykozy – badanie VITAL (Marty 2016)

7.1 Opis metodyki włączonych badań

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 1 badanie kliniczne, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania izawukonazolu w terapii pacjentów z mukormykozą: VITAL. Badanie VITAL było wieloośrodkowym i międzynarodowym, prospektywnym badaniem klinicznym III fazy, przeprowadzonym bez grupy kontrolnej (badanie jednoramienne) i zaślepienia. Cała populacja badania VITAL obejmowała pacjentów z rozpoznaniem inwazyjnej aspergilozy i uszkodzeniem nerek oraz chorych ze zróżnicowanymi inwazyjnymi chorobami grzybiczymi spowodowanymi rzadko występującymi gatunkami grzybów (badanie wielokohortowe). W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki oceny odnoszącej się do populacji chorych z mukormykozą (wyłącznie), opublikowane w artykule *Marty 2016* oraz dostępne w rejestrze *ClinicalTrials.gov* (NCT00634049). Ocena skuteczności izawukonazolu w subpopulacji chorych z opornością lub nietolerancją wcześniejszego systemowego leczenia przeciwgrzybiczego, jak i w całej populacji chorych z mukormykozą włączonych do badania, miała charakter *posttest*. Dodatkowo w subpopulacji chorych wcześniej nieleczonych przeprowadzono porównanie izawukonazolu do amfoterycyny B (zewnętrzna grupa kontrolna).

Szczegółowo metodykę badania VITAL opisano w rozdziale dotyczącym oceny izawukonazolu u chorych z inwazyjną aspergilozą i uszkodzeniem nerek (rozdz. 9). Zastosowane metody oceny wyników, okresy obserwacji i punkty końcowe były tożsame z zastosowanymi w populacji chorych z IA, z wyjątkiem analizy porównawczej typu *case-control* przeprowadzonej wyłącznie w populacji chorych z mukormykozą leczonych w I linii.

Podsumowanie kluczowych cech metodyki badania VITAL, w odniesieniu do oceny w populacji chorych z mukormykozą, zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 38. Metodyka badania VITAL, oceniającego skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo izawukonazolu – analiza w populacji chorych z mukormykozą.

| Badanie | Metodyka | Okres obserwacji | Liczebność grupy | Ocena jakości NICE | Klasyfikacja AOTMiT | Liczba ośrodków | Sponsor |
|---------------------------------|--|---|---|--------------------|---------------------|--------------------------------|--|
| VITAL (Marty 2016); NCT00634049 | Prospektywne badanie 1-ramiennne, z analizą kliniczno- | 42 i 84 dni od rozpoczęcia leczenia; moment | Ogółem: 146+ Mukormykoza (Marty 2016): 37 | 7/8 | IID | Prospektywne badanie VITAL: 34 | Basilea Pharmaceutica International / Astellas |

Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

| Badanie | Metodyka | Okres obserwacji | Liczebność grupy | Ocena jakości NICE | Klasyfikacja AOTMIT | Liczba ośrodków | Sponsor |
|---------|----------------------------|--|------------------|--------------------|---------------------|---|----------------------------------|
| | kontrolną dla subpopulacji | zakończenia terapii (EOT, ang. <i>End Of Treatment</i>) | | | | Grupa kontrolna w analizie kliniczno-kontrolnej (rejestr FungiScope): 17 (Marty 2016) | <i>Pharma Global Development</i> |

† pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę izawukonazolu w ramach badania;

W badaniu nie przeprowadzono formalnego szacowania wymaganej liczebności próby. Przyjęto, że w przypadku choroby tak rzadkiej jak mukormykoza, do badania powinno zostać włączonych co najmniej 20 chorych, którzy otrzymali ISA w leczeniu pierwszej linii. Ostatecznie do badania włączono 34 pacjentów, u których rozpoczęto leczenie izawukonazolem z powodu mukormykozy; w dodatkowej analizie kliniczno-kontrolnej uwzględniono, jako grupę kontrolną, 17 chorych leczonych amfoterycyną B z rejestru FungiScope.

Spośród 149 chorych analizowanych pod względem spełnienia kryteriów włączenia, izawukonazol otrzymało 146 pacjentów, z czego 37 zostało poddanych leczeniu z powodu mukormykozy (32 chorych z potwierdzoną i 5 z prawdopodobną mukormykozą).

Spośród 37 chorych z mukormykozą włączonych do badania 21 pacjentów otrzymało izawukonazol jako leczenie pierwszej linii (zdefiniowane jako leczenie ISA zastosowane u chorych, w przypadku których zastosowana uprzednio ogólnoustrojowa terapia przeciwgrzybicza trwała nie dłużej niż 4 dni), 11 – w leczeniu choroby odpornej na wcześniejsze leczenie, a 5 – po stwierdzeniu nietolerancji uprzednio stosowanych leków przeciwgrzybiczych. W przypadku 15 chorych z mukormykozą włączonych do badania stwierdzono odstępstwa od protokołu.

Szczegółowo przepływ chorych w badaniu *VITAL* przedstawiono w rozdz. dotyczącym pacjentów z IA i uszkodzeniem nerek (rozd. 6). Przepływ chorych w ramach populacji z mukormykozą przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 39. Przepływ pacjentów w badaniu *VITAL* – analiza w populacji chorych z mukormykozą.

| Etap badania / populacja | n (%)† |
|--|--------|
| Selekcja do badania <i>VITAL</i> (cała populacja badania) | |
| Skryning | 149 |

Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

| Etap badania / populacja | | n (%)† | | |
|--|--|---|---------------------------------------|-------------------|
| Wykluczeni na etapie skringingu | | 3, w tym: niespełnienie kryteriów włączenia – 2; zgon przed rozpoczęciem leczenia – 1 | | |
| Rozpoczęcie leczenia ISA (populacja ITT**) | | 146 | | |
| Selekcja do populacji chorych z mukormykozą w ramach badania VITAL (Marty 2016) | | | | |
| Rozpoznanie innej IFD 100 | | | | |
| Diagnoza mukormykozy | | 46 | | |
| Wykluczeni | | 9, w tym: współzakażenie innym rodzajem grzyba pleśniowego – 8; możliwa IFD – 1 | | |
| Włączeni do analizy (populacja mITT**) | | 37 (100%), w tym: potwierdzona mukormykoza – 32 (86,5%*), prawdopodobna mukormykoza 5 (13,5%*) | | |
| Podgrupy wg wcześniejszego leczenia przeciwgrzybiczego | Wcześniej nieleczeni‡ | Oporni na wcześniejsze leczenie | Nietolerancja wcześniejszego leczenia | |
| | | 21 (56,8%*) | 11 (29,7%*) | 5 (13,5%*) |
| Wykluczeni | Przedwczesne przerwanie leczenia | 13 (61,9%*) | 9 (81,8%*) | 2 (40,0%*) |
| | Zgon | 6 (28,6%*) | 3 (27,2%*) | 2 (40,0%*) |
| | Brak współpracy | 3 (14,3%*) | 1 (9,1%*) | 0 (0%) |
| | AEs | 2 (9,5%*) | 4 (36,4%*) | 0 (0%) |
| | Niewystarczająca odpowiedź na leczenie | 1 (4,8%*) | 1 (9,1%*) | 0 (0%) |
| | Decyzja badacza | 1 (4,8%*) | 0 (0%) | 0 (0%) |
| | Ukończenie leczenia | 6 (28,6%*)^ | 2 (18,2%*) | 3 (60,0%*) |

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** Zgodnie z protokołem badania VITAL, populację ITT i safety zdefiniowano jako wszystkich włączonych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku. Populację mITT zdefiniowano jako wszystkich chorych w populacji ITT, którzy zostali sklasyfikowani na podstawie rodzaju patogenu przez niezależny komitet oceniający dane – DRC (Data Review Committee) jako pacjenci z dowiedzioną lub prawdopodobną inwazyjną chorobą grzybiczą (IFD). Cała populacja mITT badania VITAL została podzielona na populacje: mITT – pacjenci z zakażeniem *Aspergillus*, mITT – pacjenci z zakażeniem *Mucorales* oraz mITT – pacjenci zakażeni innym patogenem (w tym: inne grzyby strzępkowe, pleśń NOS, grzyby dymorficzne, drożdże inne niż *Candida* oraz mieszane zakażenia grzybicze; ostatnia wymieniona podgrupa ta obejmowała m.in. 8 chorych z zakażeniem *Mucorales* i 11 chorych z zakażeniem *Aspergillus*) [źródło: VITAL CSR Synopsis]

† odsetki podano w stosunku do populacji 37 chorych włączonych do badania VITAL z potwierdzonym lub podejrzanym rozpoznaniem mukormykozy, a następnie – w stosunku do liczebności wyróżnionych podgrup;

‡ systemowe leczenie p/grzybicze ≤ 4 dni;

^ 2 chorych kontynuowało terapię dłużej niż 180 dni.

W ramach populacji chorych z mukormykozą w badaniu VITAL terapię ISA przerwało 24 chorych (64,9%) – głównym powodem przedwczesnego przerwania leczenia był zgon (n = 11 [29,7%]), zdarzenia niepożądane (n = 6 [16,2%]; nawroty lub progresja choroby nowotworowej [n = 2], ostre uszkodzenie wątroby [n = 2], bakteriemia spowodowana *Escherichia coli* [n = 1] oraz nudności [n = 1]), nieprzestrzeganie zaleceń (n = 4 [11%]), niewystarczająca odpowiedź na leczenie (n = 2 [5%]) oraz decyzja badacza (n = 1 [3%]).

Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

Dodatkowo w badaniu *VITAL* przeprowadzono analizę kliniczno-kontrolną z dopasowaniem w celu dokonania oceny porównawczej efektywności klinicznej izawukonazolu względem standardu leczenia, tj. amfoterycyny B. Z uwagi na fakt, że amfoterycyna B zalecana jest w pierwszej linii, analizą porównawczą objęto wyłącznie pacjentów wcześniej nieleczonych, tj. tych, u których izawukonazol zastosowano jako pierwszą systemową terapię przeciwgrzybiczą. Grupę kontrolną stanowili pacjenci włączeni do rejestru *FungiScope* – prospektywnie prowadzonej, globalnej bazy chorych z rozpoznaniem rzadkich inwazyjnych zakażeń grzybiczych (NCT01731353). Do każdego pacjenta z badania *VITAL*, uwzględnionego w grupie interwencyjnej (*cases*) dopasowano 1–3 współcześnie leczonych chorych z rejestru, którzy otrzymali amfoterycynę B w leczeniu pierwszej linii potwierdzonej lub podejrzewanej mukormykozy. Dopasowanie grupy kontrolnej zostało oparte na trzech zdychotomizowanych zmiennych towarzyszących: rozpoznanie choroby ciężkiej (ang. *severe*), zdefiniowanej jako zajęcie OUN lub postać rozsiana; obecność hematologicznego nowotworu złośliwego; leczenie chirurgiczne w ciągu 7 dni od rozpoczęcia terapii przeciwgrzybiczej. Jeśli przypadek nie był dopasowany do kontroli pod względem wszystkich trzech zmiennych, ponowne dopasowanie było oparte na dwóch pierwszych zmiennych.

7.2 Charakterystyka włączonej populacji

7.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Ogółem do badania *VITAL* kwalifikowano dorosłych pacjentów obu płci, z masą ciała ≥ 40 kg oraz inwazyjną aspergilozą i uszkodzeniem nerek lub z IFD spowodowaną rzadkimi gatunkami grzybów pleśniowych, drożdży lub grzybów dymorficznych. W przypadku każdego z chorych wymagano rozpoznania potwierdzonej lub prawdopodobnej IFD wg kryteriów EORTC/MSG z 2008 roku. Szczegółowo kryteria włączenia do badania *VITAL* przedstawiono w rozdz. 9.

Z całej populacji badania *VITAL* spełniającej opisane wyżej kryteria do analizy opublikowanej w pracy *Marty 2016* wyodrębniono chorych z rozpoznaniem mukormykozy – potwierdzonym lub prawdopodobnym – bez względu na przebieg wcześniejszego systemowego leczenia przeciwgrzybiczego (brak wcześniejszego leczenia, oporność, nietolerancja). Potwierdzoną mukormykozę stwierdzano w przypadku potwierdzenia takiego rozpoznania wynikiem badania histopatologicznego lub posiewu z miejsc jałowych, a prawdopodobną mukormykozę – w przypadku dodatniego wyniku posiewu materiału z dróg oddechowych u chorych z zapaleniem płuc, przy braku alternatywnej przyczyny tego stanu.

Zgodnie z protokołem badania główna analiza w grupie chorych z mukormykozą, przeprowadzona zgodnie ze zmodyfikowaną regułą ITT (mITT; analiza w grupie pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną

dawkę izawukonazolu), obejmowała chorych z wyłączną mukormykozą, tj. bez współzakażenia innym patogenem grzybiczym. Pacjenci z mieszanymi IFD mogli być włączani do badania VITAL (decyzja badacza), ale wyniki w tej podgrupie chorych były przedmiotem odrębnej analizy i publikacji (patrz: rozdz. 8).

7.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

W tabeli poniżej przedstawiono najważniejsze kliniczne oraz demograficzne charakterystyki wyjściowe pacjentów z wyłączną mukormykozą uwzględnionych w próbie VITAL.

Tabela 40. Wyjściowe charakterystyki kliniczne i demograficzne chorych włączonych do badania VITAL – analiza w populacji chorych z mukormykozą.

| Charakterystyka | Leczenie I linii (N = 21) | Oporność na wcześniejsze leczenie (N = 11) | Nietolerancja wcześniejszego leczenia (N = 5) | łącznie (N = 37) |
|---|------------------------------|---|---|---------------------|
| Wiek [lata] | | | | |
| Mediana wieku (IQR) | 51 (46; 57) | 50 (28; 54) | 42 (25; 51) | 50 (41; 57) |
| Płeć, n (%) | | | | |
| Mężczyźni | 17 (81%) | 8 (73%) | 5 (100%) | 30 (81%) |
| Rasa, n (%) | | | | |
| Biała | 12 (57%) | 10 (91%) | 3 (60%) | 25 (68%) |
| Czarna | 1 (5%) | 1 (9%) | 2 (40%) | 4 (11%) |
| Azjatycka | 8 (38%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 8 (22%) |
| Wyjściowe czynniki ryzyka, n (%) | | | | |
| Złośliwy nowotwór hematologiczny | 11 (52%) | 7 (64%) | 4 (80%) | 22 (59%) |
| Allogeniczny HSCT | 4 (19%) | 7 (64%) | 5 (100%) | 13 (35%) |
| Przeszczepienie narządu litego | 1 (5%) | 2 (18%) | 0 (0%) | 3 (8%) |
| Cukrzyca | 4 (19%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 4 (11%) |
| Aktywny nowotwór złośliwy | 11 (52%) | 6 (55%) | 1 (20%) | 18 (49%) |
| Neutropenia w momencie rozpoznania | 4 (19%) | 5 (45%) | 1 (20%) | 10 (27%) |
| Stosowanie glikokortykosteroidów | 5 (24%) | 3 (27%) | 2 (40%) | 10 (27%) |
| Stosowanie leków immunosupresyjnych wpływających na komórki T | 7 (33%) | 6 (55%) | 5 (100%) | 18 (49%) |

Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

| Charakterystyka | Leczenie I linii (N = 21) | Oporność na wcześniejsze leczenie (N = 11) | Nietolerancja wcześniejszego leczenia (N = 5) | łącznie (N = 37) |
|--|------------------------------|---|---|---------------------|
| Zaburzenia czynności nerek† | 6 (29%) | 3 (27%) | 2 (40%) | 11 (30%) |
| Wyjściowy patogen, n (%) | | | | |
| Pleśnie <i>Mucorales</i> ‡ | 6 (29%) | 5 (45%) | 2 (40%) | 13 (35%) |
| <i>Rhizopus oryzae</i> | 4 (19%) | 3 (27%) | 0 (0%) | 7 (19%) |
| <i>Mucor</i> spp | 6 (29%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 6 (16%) |
| <i>Rhizomucor</i> spp | 2 (10%) | 2 (18%) | 1 (20%) | 5 (14%) |
| <i>Rhizopus</i> spp | 0 (0%) | 1 (9%) | 1 (20%) | 2 (5%) |
| <i>Lichtheimia corymbifera</i> | 2 (10%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 2 (5%) |
| <i>Actinomucor elegans</i> | 1 (5%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (3%) |
| <i>Cunninghamella</i> spp | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (20%) | 1 (3%) |
| Umiejscowienie mukormykozy, n (%) | | | | |
| Wyłącznie płuca | 1 (5%) | 5 (45%) | 4 (80%) | 10 (27%) |
| Płuca i inne narządy | 8 (38%) | 3 (27%) | 1 (20%) | 12 (32%) |
| Choroba pozapłucna | 12 (57%) | 3 (27%) | 0 (0%) | 15 (41%) |
| Choroba rozsiana [^] (<i>disseminated</i>) | 8 (38%) | 2 (18%) | 1 (20%) | 11 (30%) |

† eGFR < 60 ml/min/1,73m² wg wzoru MDRD;

‡ brak możliwości określenia gatunku;

[^] mukormykoza obejmująca > 1 niesąsiadujące miejsce anatomiczne (*non-contiguous anatomical site*), co potwierdziła DRC.

Ogółem mediana wieku pacjentów z mukormykozą włączonych do badania wynosiła 50 lat. Podobna była w przypadku chorych leczonych izawukonazolem w I linii, jak i dla pacjentów opornych na wcześniejsze leczenie, odpowiednio 51 i 50 lat. W przypadku niewielkiej grupy chorych z nietolerancją wcześniejszego leczenia przeciwgrzybiczego mediana wieku była niższa i wynosiła 42 lata. Pacjentów w większości stanowili mężczyźni (81%), a w podgrupie pacjentów z nietolerancją wcześniejszego uwzględniono wyłącznie mężczyzn. Pacjenci byli przeważnie rasy białej (68%) – w największej proporcji w podgrupie chorych opornych na wcześniejsze leczenie (91%); w pozostałych podgrupach – około 60%.

Spośród wyróżnionych czynników ryzyka wyjściowo w badanej próbie chorych najczęściej obecne były złośliwe nowotwory hematologiczne oraz aktywna choroba nowotworowa i stosowanie leków immunosupresyjnych wpływających na komórki T (odpowiednio 59%, 49% i 49%). W wyodrębnionych podgrupach najczęściej występującym czynnikiem ryzyka były: u chorych leczonych w I linii – złośliwy nowotwór hematologiczny i aktywny nowotwór złośliwy (oba czynniki u 52% pacjentów w tej podgrupie); u chorych z opornością na leczenie – złośliwy nowotwór hematologiczny i przebycie allogenicznego HSCT (oba

Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

czynniki u 64% pacjentów w tej podgrupie); a u pacjentów nietolerujących wcześniejszego leczenia – przebycie allogenicznego HSCT i stosowanie leków immunosupresyjnych wpływających na komórki T (oba czynniki u wszystkich chorych w tej podgrupie).

Wyjściowym patogenem był w każdym przypadku grzyb pleśniowy z rzędu *Mucorales*, jednak najczęściej (u 35% chorych ogółem; u 29%, 45% i 40% - odpowiednio w podgrupach leczonych w I linii, opornych na leczenie i nietolerujących wcześniejszego leczenia) nie było możliwe oznaczenie gatunku. Spośród stwierdzanych gatunków w całej badanej próbie dominował *Rhizopus oryzae* (19%), a w wyróżnionych podgrupach: *Mucor* spp – u chorych leczonych w I linii (29%); *Rhizopus oryzae* – w subpopulacji odpornej na leczenie (27%); natomiast wśród chorych nietolerujących wcześniejszego leczenia stwierdzono występowanie *Rhizomucor* spp, *Rhizopus* spp i *Cunninghamella* spp z taką samą częstością (u pojedynczych chorych).

W całej analizowanej populacji chorych mukormykoza była najczęściej umiejscowiona poza płucami (41%) i podobnie było w podgrupie chorych otrzymujących ISA w I linii (57%). Natomiast w podgrupie pacjentów z chorobą oporną, a także chorych z nietolerancją wcześniejszej terapii przeciwgrzybiczej najczęściej stwierdzano ją wyłącznie w płucach (odpowiednio 45% i 80%). U 30% wszystkich analizowanych chorych mukormykoza miała charakter rozsiany (u 38% pacjentów leczonych ISA w I linii, 18% opornych na wcześniejszą terapię i 20% chorych z nietolerancją wcześniejszego leczenia).

W ramach badania VITAL przeprowadzono także analizę kliniczno-kontrolną z dopasowaniem, w ramach której porównano skuteczność izawukonazolu do amfoterycyny B (chorzy z rejestru *FungiScope*) u chorych zakwalifikowanych do leczenia I linii. Zestawienie wyjściowych charakterystyk demograficznych i klinicznych dopasowanych grup chorych leczonych w I linii izawukonazolem lub amfoterycyną B prezentuje kolejna tabela.

Tabela 41. Wyjściowe charakterystyki kliniczne i demograficzne osób uwzględnionych w analizie kliniczno-kontrolnej z badania VITAL – analiza w populacji chorych z mukormykozą, podgrupa pacjentów leczonych w I linii.

| Charakterystyka | Izawukonazol (N = 21) | Amfoterycyna B (N = 33) |
|-------------------------------|--------------------------|----------------------------|
| Rok rozpoznania | 2008-13 | 2005-13 |
| Mediana wieku (IQR) [lata] | 51 (46; 57) | 57 (49; 65) |
| Mediana masy ciała (IQR) [kg] | 81 (53; 91) | 70 (58; 80) |
| Płeć, n (%) | | |
| Mężczyźni | 17 (81%) | 22 (67%) |

Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

| Charakterystyka | Izawukonazol (N = 21) | Amfoterycyna B (N = 33) | |
|---|--------------------------|----------------------------|----------|
| Kobiety | 4 (19%) | 11 (33%) | |
| Rasa, n (%) | | | |
| Biała | 12 (57%) | 31 (94%) | |
| Czarna | 8 (38%) | 2 (6%) | |
| Azjatycka | 1 (5%) | 0 (0%) | |
| Choroba/stan podstawowy, n (%) | | | |
| Stosowanie leków immunosupresyjnych | 9 (43%) | 9 (27%) | |
| Wyjściowa neutropenia | 4 (19%) | 8 (24%) | |
| Cukrzyca | 4 (19%) | 6 (18%) | |
| HSCT | 4 (19%) | 5 (15%) | |
| Leczenie GVHD | 4 (19%) | 3 (9%) | |
| Przeszczepienie narządu litego | 1 (5%) | 3 (9%) | |
| Pewność rozpoznania mukormykozy, n (%) | | | |
| Potwierdzona mukormykoza | 18 (86%) | 20 (61%) | |
| Prawdopodobna mukormykoza | 3 (14%) | 13 (39%) | |
| Patogen, n (%) | | | |
| <i>Actinomucor</i> spp | 1 (5%) | 0 (0%) | |
| <i>Lichtheimia</i> spp | 2 (10%) | 6 (18%) | |
| <i>Mucor</i> spp | 6 (29%) | 5 (15%) | |
| Pleśnie <i>Mucorales</i> | 6 (29%) | 7 (21%) | |
| <i>Rhizomucor</i> spp | 2 (10%) | 2 (6%) | |
| <i>Rhizopus</i> spp | 4 (19%) | 13 (39%) | |
| Umiejscowienie mukormykozy, n (%) | | | |
| Wyłącznie płuca | 1 (5%) | 10 (30%) | |
| Płuca i inne narządy | 8 (38%) | 7 (21%) | |
| Choroba pozapłucna | 12 (57%) | 16 (48%) | |
| Lokalizacja pozapłucna | Zatoki przynosowe | 13 (62%) | 11 (33%) |
| | OUN | 6 (29%) | 8 (24%) |
| | Oczodół | 7 (33%) | 4 (12%) |
| | Kości | 7 (33%) | 5 (15%) |
| | Głębokie tkanki miękkie | 1 (5%) | 6 (18%) |
| | Przewód pokarmowy | 2 (10%) | 5 (15%) |
| | Skóra | 2 (10%) | 5 (15%) |
| | Inne | 7 (33%) | 9 (27%) |

Cresamba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

| Charakterystyka | Izawukonazol (N = 21) | Amfoterycyna B (N = 33) |
|---|--------------------------|----------------------------|
| Choroba rozsiana [^] (<i>disseminated</i>) | 8 (38%) | 8 (24%) |
| Dopasowana zmienna towarzysząca[^], n (%) | | |
| Złośliwy nowotwór hematologiczny | 11 (52%) | 18 (55%) |
| Ciężka (<i>severe</i>) [†] postać mukormykozy | 12 (57%) | 13 (39%) |
| Leczenie chirurgiczne [‡] | 9 (43%) | 13 (39%) |

[^] proporcje dla dopasowanych zmiennych towarzyszących były różne między grupą „kliniczną” a „kontrolną”, z uwagi na zróżnicowaną liczbę chorych w grupie kontrolnej (amfoterycyna B) dopasowywanych do poszczególnych „przypadków” w grupie ISA;

[†] zajęcie OUN lub choroba rozsiana (czyli zajęcie > 1 niesąsiadującego narządu) bądź oba;

[‡] resekcja lub chirurgiczne opracowanie rany w miejscu zakażenia na początku leczenia (predefiniowane okno czasowe: 7 dni).

Chorzy w grupie izawukonazolu byli, w porównaniu z kontrolną grupą chorych leczonych amfoterycyną B, przeciętnie młodszy (mediana 51 vs 57 lat), charakteryzowali się także wyższą masą ciała (mediana 81 vs 70 kg). W obu grupach większość stanowili mężczyźni, przy nieco większym udziale mężczyzn w grupie ISA (81% vs 67%). Podobnie w obu grupach przeważali chorzy rasy białej, przy większej przewadze białych w grupie amfoterycyny B (57% vs 94%). Liczebnie dominującym czynnikiem ryzyka było w obu grupach stosowanie leków immunosupresyjnych (43% vs 27%). Rozpoznanie mukormykozy częściej było „potwierdzone” w grupie ISA niż AmB (odpowiednio 86% vs 61%), zaś najczęściej stwierdzanym patogenem były w grupie ISA pleśnie *Mucorales* (bez oznaczenia gatunku) i *Mucor* spp (po 29%), a w grupie amfoterycyny B – *Rhizopus* spp (39%). W obu grupach mukormykoza występowała najczęściej w postaci wyłącznie pozapłucnej: w grupie ISA u 57% pacjentów, a w grupie amfoterycyny B u 48% chorych. Postać rozsianą mukormykozy stwierdzano częściej u chorych w grupie ISA (38% vs 24%).

7.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

W badaniu *VITAL* chorzy otrzymywali, doustnie lub dożylnie (decyzja badacza, z możliwością zmiany drogi podania w trakcie terapii), izawukonazol w dawce 200 mg, co 8 godzin przez pierwsze 6 dawek, a następnie w dawce 200 mg raz dziennie. W analizowanej populacji chorych z mukormykozą mediana czasu leczenia ISA wyniosła 84 dni, przy czym najdłużej prowadzone były terapie I linii (mediana 102 dni); w podgrupach z opornością i nietolerancją wcześniejszego leczenia mediana czasu trwania terapii ISA wyniosła, odpowiednio 33 i 85 dni.

Szczegółowe informacje na temat interwencji stosowanej w próbie *VITAL* zestawiono w poniższej tabeli. W tabeli zamieszczono również dostępne dane dotyczące leczenia amfoterycyną B w dopasowanej grupie kontrolnej (analiza kliniczno-kontrolna w subpopulacji chorych leczonych w I linii).

Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

Tabela 42. Opis interwencji w badaniu VITAL – analiza w populacji chorych z mukormykozą.

| Charakterystyka | Leczenie izawukonazolem [ISA] w badaniu VITAL N = 37 | Leczenie amfoterycyną B [AmB] w dopasowanej grupie kontrolnej N = 33 [wyłącznie I linia] |
|--|---|---|
| Schemat leczenia | Izawukonazol w dawce 200 mg, co 8 godzin przez pierwsze 6 dawek (dawka nasycająca), a następnie w dawce 200 mg raz dziennie | Leczenie przeciwgrzybicze oparte na amfoterycynie-B (przeprowadzone w rzeczywistej praktyce klinicznej – rejestr <i>FungiScope</i>). 12 (36,4%*) pacjentów otrzymało po AmB pozakonazol jako kontynuację leczenia; 7 (21,2%*) chorych rozpoczęło leczenie pozakonazolem przed 42. dniem obserwacji. |
| Droga podania, postać leku | Doustnie i/lub dożylnie. Wybór postaci leku należał do badaczy w poszczególnych ośrodkach realizujących badanie. U 22* pacjentów zmieniono drogę podania ISA w trakcie trwania terapii, z doustnej na dożylną lub odwrotnie. U 8 pacjentów leczenie rozpoczęto od postaci doustnej. | Dożylnie. U chorych włączonych do analizy stosowano następujące postaci AmB, n (%): |
| Dzienna dawka, mediana (IQR) [mg] | 200 [^] | <ul style="list-style-type: none"> • deoksycholan amfoterycyny B: 7 (21%) • liposomalna amfoterycyna B: 22 (67%) • kompleks lipidowy amfoterycyny B: 4 (12%) |
| Czas trwania leczenia, mediana (IQR) [dni] | <ul style="list-style-type: none"> • Ogółem: 84 (19; 179) [zakres: 2–882] • W podgrupach: <ul style="list-style-type: none"> ○ I linia: 102 (27; 180) [zakres: 2–882] ○ oporność: 33 (18; 87) ○ nietolerancja: 85 (28; 132) • Wg postaci: <ul style="list-style-type: none"> ○ ISA i.v.: 10 (6; 21) [zakres: 2–77], n = 30; ○ ISA p.o.: 80 (25; 176) [zakres: 7–882], n = 29 <p>7 (19%) chorych otrzymywało terapię przez > 180 dni (w tym 4 chorych leczonych w I linii).</p> | <ul style="list-style-type: none"> • AmB: 18 (13; 34) • AmB → pozakonazol (N = 12): 34 (14; 111) |
| Uzyskane stężenie leku w osoczu, mediana (IQR) [µg/ml] | <ul style="list-style-type: none"> • dzień 7 (n = 13): 3,32 (1,95; 4,10) • dzień 14 (n = 11): 3,47 (0,84; 5,65) • dzień 28 (n = 18): 4,19 (3,04; 5,70) | bd. |

* obliczono na podstawie innych danych dostępnych w publikacji;

[^] bez rozrzutu, gdyż wszyscy chorzy otrzymywali tę samą dawkę zgodnie z protokołem.

W dopasowanej grupie kontrolnej pacjentów leczonych w I linii AmB w rzeczywistej praktyce klinicznej, chorzy w większości otrzymali AmB w postaci liposomalnej (67%); rzadziej stosowano deoksycholan AmB (21%) i AmB w kompleksach lipidowych (12%). Mediana dziennej dawki AmB wynosiła 350, 325 i 70 mg, odpowiednio w przypadku stosowania tego leku w postaci liposomalnej, kompleksów lipidowych i deoksycholanu. Część pacjentów z grupy AmB (n = 12; 36,4%) otrzymało w ramach kontynuacji leczenia pozakonazol; 7 chorych (21,2%) rozpoczęło leczenie pozakonazolem przed 42. dniem

Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

obserwacji. Ogółem mediana czasu trwania terapii w grupie AmB wynosiła 18 dni, a w podgrupie chorych, którzy przeszli na pozakonazol – 34 dni; przeciętnie leczenie I linii w grupie kontrolnej trwało zatem znacznie dłużej niż w ocenianej grupie ISA (I linia: mediana 102 dni).

7.4 Skuteczność kliniczna

W każdej z populacji chorych wyodrębnionych w ramach badania *VITAL* oceniano te same punkty końcowe skuteczności: całkowitą śmiertelność (w dniach 42. i 84.) oraz odpowiedź na leczenie (w dniach 42., 84. i EOT). Definicje punktów końcowych przyjmowane w badaniu *VITAL*, wraz z zastosowanymi okresami obserwacji opisano szczegółowo uprzednio, w rozdz. 6.4.

W publikacji *Marty 2016* przedstawiono również wyniki oceny stężeń izawukonazolu w osoczu, lekowrażliwości oraz związku minimalnego stężenia hamującego leku (MIC; ang. *minimal inhibitory concentration*) określonych dla wyizolowanych w badaniu gatunków *Mucorales* ze skutecznością leczenia. Zgodnie z predefiniowanymi kryteriami PICOS wymienionych wyników nie ekstrahowano do analizy klinicznej.

7.4.1 Śmiertelność całkowita

7.4.1.1 Ocena w całej populacji badania

W kolejnej tabeli zaprezentowano wyniki badania *VITAL* (populacja z mukormykozą) w zakresie śmiertelności całkowitej, tj. odsetków zgonów z jakiegokolwiek przyczyny odnotowanych do dnia 42. lub 84.

Tabela 43. Śmiertelność całkowita do dnia 42. i 84. [n (%)], ISA, badanie *VITAL* – analiza w populacji chorych z mukormykozą.

| Okres obserwacji | Leczenie I linii (N = 21) | Oporność na wcześniejsze leczenie (N = 11) | Nietolerancja wcześniejszego leczenia (N = 5) | Łącznie (N = 37) |
|---------------------------|------------------------------|---|--|------------------|
| Do dnia 42. ^{^†} | 7 (33%) | 5 (45%) | 2 (40%) | 14 (38%) |
| Do dnia 84. [^] | 9 (43%) | 5 (45%) | 2 (40%) | 16 (43%) |

[^] w przypadku 1 pacjenta z chorobą oporną na wcześniejsze leczenie status przeżycia nie był znany; w analizie temu pacjentowi przypisano zgon;

[†] leczenie ISA przed dniem 42. zostało przerwane u 2 pacjentów ze stabilizacją choroby (1 – z powodu podwyższonej aktywności enzymów wątrobowych; 1 – z powodu progresji raka), u jednego z nich terapię zmieniono na pozakonazol.

Biorąc pod uwagę wszystkich chorych z mukormykozą analizowanych w próbie *VITAL* śmiertelność całkowita oceniana do dnia 42. wyniosła 38%, a do dnia 84. – 43%. W przypadku podgrup **chorych opornych na wcześniejsze leczenie** i **pacjentów z nietolerancją wcześniejszego leczenia przeciwgrzybiczego**

Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

śmiertelność była taka sama w obu analizowanych okresach obserwacji, odpowiednio 45% i 40%. Z kolei wśród chorych otrzymujących ISA w I linii śmiertelność wyniosła 33% do dnia 42. i 43% do dnia 84.

Spośród 15 zgonów odnotowanych w badaniu (u jednego dodatkowego pacjenta nieznan status przeżycia), 8 było w ocenie DRC związane z progresją inwazyjnej choroby grzybiczej.

7.4.1.2 Analiza porównawcza ISA vs AmB w podgrupie chorych leczonych w I linii

W badaniu *VITAL* przeprowadzono także analizę kliniczno-kontrolną z dopasowaniem, w której porównano izawukonazol z amfoterycyną B pod względem śmiertelności całkowitej do dnia 42 w populacji pacjentów z mukormykozą leczonych w I linii. Wyniki tej analizy przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 44. Śmiertelność całkowita do dnia 42., ISA vs AmB, analiza kliniczno-kontrolna z dopasowaniem w badaniu *VITAL* – analiza w populacji chorych z mukormykozą, podgrupa chorych leczonych w I linii.

| Punkt końcowy | | ISA (N = 21) | AmB (N = 33) | ISA vs AmB, p |
|---|-----------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|
| Surowy współczynnik śmiertelności całkowitej | | 7/21 (33%) [95% CI: 14,6%; 57,0%] | 13/33 (39%) [95% CI: 22,9%; 57,9%] | p = 0,775 [^] |
| Ważony współczynnik śmiertelności całkowitej | | 33% (95% CI: 13,2%; 53,5%) | 41% (95% CI: 20,2%; 62,3%) | p = 0,595 ^{^^} |
| Surowy współczynnik śmiertelności całkowitej wg dopasowanych zmiennych towarzyszących | złośliwe nowotwory hematologiczne | 5/11 (45%) | 7/18 (39%) | nd. |
| | poważna choroba* | 6/12 (50%) | 8/13 (62%) | nd. |
| | leczenie chirurgiczne** | 4/9 (44%) | 3/13 (23%) | nd. |

[^] test dokładny Fishera;

^{^^} test χ^2 ;

* zajęcie OUN lub choroba rozsiana (czyli zajęcie > 1 niesąsiadującego narządu);

** resekcja lub chirurgiczne opracowanie rany w miejscu zakażenia na początku leczenia (predefiniowane okno czasowe: 7 dni).

Surowy współczynnik śmiertelności całkowitej do dnia 42. był porównywalny w grupie chorych leczonych w I linii ISA i AmB; odpowiednio 33% (95% CI: 14,6%; 57,0%) vs 39% (95% CI: 22,9%; 57,9%), p = 0,775. Zbliżone wyniki uzyskano w odniesieniu do ważonego współczynnika śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny do dnia 42.: 33% (95% CI: 13,2%; 53,5%) vs 41% (95% CI: 20,2%; 62,3%), p = 0,595. Surowy współczynnik śmiertelności w grupach ISA i AmB był zbliżony w podgrupach pacjentów z poważną mukormykozą (zajęcie OUN lub choroba rozsiana) oraz chorych ze złośliwymi nowotworami hematologicznymi; odpowiednio: 50% vs 62% i 45% vs 39%. W przypadku chorych, którzy przeszli zabieg operacyjny

Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

na początku terapii mukormykozy współczynnik śmiertelności był natomiast liczbowo wyższy w grupie ISA; odpowiednio 44% vs 23%.

Prawdopodobieństwo przeżycia do dnia 84. wynosiło 57% dla grupy ISA i 50% dla grupy amfoterycyny B i nie różniło się istotnie między terapiami: HR = 0,831 (95% CI: 0,367; 1,882), p = 0,653.

7.4.2 Odpowiedź na leczenie

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki badania *VITAL* – populacja z mukormykozą, w zakresie odsetków pacjentów, u których w analizowanych okresach obserwacji uzyskano powodzenie leczenia, a także częstość odpowiedzi we wszystkich wyróżnionych kategoriach.

Tabela 45. Powodzenie leczenia i poszczególne kategorie odpowiedzi na leczenie, ISA, badanie *VITAL* – analiza w populacji chorych z mukormykozą.

| Punkt końcowy / kategoria odpowiedzi | Leczenie I linii (N = 21) | Oporność na wcześniejsze leczenie (N = 11) | Nietolerancja wcześniejszego leczenia (N = 5) | Łącznie (N = 37) |
|--|---------------------------|--|---|------------------|
| Odpowiedź na leczenie w ocenie DRC do dnia 42., n (%) | | | | |
| Powodzenie leczenia† | 3 (14%)* | 1 (9%)* | 0 (0%)* | 4 (11%)* |
| Odpowiedź całkowita | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) |
| Odpowiedź częściowa | 3 (14%) | 1 (9%) | 0 (0%) | 4 (11%) |
| Stabilizacja choroby | 9 (43%) | 4 (36%) | 3 (60%) | 16 (43%) |
| Progresja choroby | 1 (5%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (3%) |
| Zgon | 7 (33%) | 4 (36%) | 2 (40%) | 13 (35%) |
| bd. | 1 (5%) | 2 (18%) | 0 (0%) | 3 (8%) |
| Odpowiedź na leczenie w ocenie DRC do dnia 84., n (%) | | | | |
| Powodzenie leczenia† | 2 (10%)* | 4 (36%)* | 1 (20%)* | 7 (19%)* |
| Odpowiedź całkowita | 1 (5%) | 1 (9%) | 0 (0%) | 2 (5%) |
| Odpowiedź częściowa | 1 (5%) | 3 (27%) | 1 (20%) | 5 (14%) |
| Stabilizacja choroby | 9 (43%) | 0 (0%) | 2 (40%) | 11 (30%) |
| Progresja choroby | 0 (0%) | 1 (9%) | 0 (0%) | 1 (3%) |
| Zgon | 9 (43%) | 4 (36%) | 2 (40%) | 15 (41%) |
| bd. | 1 (5%) | 2 (18%) | 0 (0%) | 3 (8%) |
| Odpowiedź w ocenie DRC do dnia EOT[^], n (%) | | | | |
| Powodzenie leczenia† | 6/19 (32%)* | 4 (36%)* | 1 (20%)* | 11/35 (31%)* |
| Odpowiedź całkowita | 3/19 (16%) | 2 (18%) | 0 (0%) | 5/35 (14%) |
| Odpowiedź częściowa | 3/19 (16%) | 2 (18%) | 1 (20%) | 6/35 (17%) |

Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

| Punkt końcowy / kategoria odpowiedzi | Leczenie I linii (N = 21) | Oporność na wcześniejsze leczenie (N = 11) | Nietolerancja wcześniejszego leczenia (N = 5) | Łącznie (N = 37) |
|--------------------------------------|---------------------------|--|---|------------------|
| Stabilizacja choroby | 6/19 (32%) | 2 (18%) | 2 (40%) | 10/35 (29%) |
| Progresja choroby | 7/19 (37%) | 5 (45%) | 2 (40%) | 14/35 (40%) |

* obliczono na podstawie danych zawartych w publikacji;

† obliczono na podstawie danych podanych w publikacji źródłowej, jako sumę odsetków chorych z odpowiedzią całkowitą i częściową;

^ 2 pacjentów kontynuowało terapię po 180. dniu, w związku z czym nie została u nich wykonana ocena odpowiedzi przez DRC w dniu EOT; w ich przypadku uznano, że doszło do stabilizacji choroby i uzyskania odpowiedzi klinicznej do dnia 84. w ocenie DRC.

Ogółem do 42. dnia od momentu rozpoczęcia leczenia izawukonazolem wśród chorych z mukormykozą powodzenie terapii uzyskano u 11% (n = 4) chorych, w tym u 9% (n = 1) chorych z podgrupy **opornych na wcześniejsze leczenie** i 14% (n = 3) chorych otrzymujących ISA w I linii. Wszystkie odnotowane odpowiedzi były odpowiedziami częściowymi. Najczęściej obserwowano stabilizację choroby, tj. u 43% chorych ogółem (n = 16); w podgrupach: odpowiednio u 36%, 60% i 43% chorych **opornych na wcześniejsze leczenie, nietolerujących wcześniejszego leczenia** i leczonych w I linii. Do progresji doszło tylko u 1 pacjenta, leczonego w I linii. Zgon stwierdzono w przypadku 35% (n = 13) chorych ogółem; u odpowiednio, 36%, 40% i 33% chorych, odpowiednio w podgrupach pacjentów **opornych na wcześniejsze leczenie, nietolerujących wcześniejszego leczenia** i leczonych w I linii.

Do 84. dnia powodzenie leczenia odnotowano w przypadku 19% (n = 7) chorych w populacji z mukormykozą ogółem, w tym u 36% (n = 4) pacjentów **opornych na wcześniejsze leczenie**, 20% (n = 1) chorych **nietolerujących wcześniejszego leczenia przeciwgrzybiczego** i 10% (n = 2) pacjentów leczonych w I linii. U 5% (n = 2) pacjentów uzyskano odpowiedź całkowitą (po 1 chorym z podgrup **opornych na wcześniejsze leczenie** i leczonych w I linii), a odpowiedź częściową – u 14% (n = 5) pacjentów (w tym u 3 pacjentów, którzy byli **oporni na wcześniejsze leczenie**, 1 chorego z **nietolerancją wcześniejszego leczenia przeciwgrzybiczego** i 1 chorego leczonego ISA w I linii). Stabilizację choroby obserwowano u 30% chorych ogółem (n = 11); w podgrupach: odpowiednio u 0%, 43% (n = 9) i 40% (n = 2) chorych **opornych na wcześniejsze leczenie, nietolerujących wcześniejszego leczenia** i leczonych w I linii. Progresję choroby stwierdzono tylko u 1 pacjenta, z podgrupy **chorych opornych na wcześniejszą terapię**. Zmarło, odpowiednio, 8% (n = 3), 18% (n = 2), 0% i 5% (n = 1) chorych, odpowiednio, ogółem i populacjach chorych **opornych na wcześniejsze leczenie, nietolerujących wcześniejszego leczenia** i leczonych w I linii.

Ocena odpowiedzi w dniu zakończenia leczenia (EOT) była możliwa u 35 na 37 chorych (Dwóch chorych kontynuowało leczenie po 180. dniu). Sukces terapeutyczny uzyskano ogółem u 31% (n = 11) pacjentów, w tym u 36% (n = 4) pacjentów **opornych na wcześniejsze leczenie**, 20% (n = 1) chorych **nietolerujących wcześniejszego leczenia przeciwgrzybiczego** i 32% (n = 6) pacjentów leczonych w I linii. Odpowiedź

Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

całkowitą odnotowano ogółem u 14% (n = 5) pacjentów z mukormykozą, w tym u 18% (n = 2) chorych **opornych na wcześniejszą terapię** i 16% (n = 3) pacjentów leczonych w I linii (nie stwierdzono odpowiedzi całkowitej wśród pacjentów z **nietolerancją wcześniejszego leczenia przeciwgrzybiczego**). Z kolei odpowiedź częściowa została zaobserwowana u 17% (n = 6) chorych z mukormykozą, w tym u 18% (n = 2) chorych **opornych na wcześniejszą terapię**, 20% (n = 1) pacjentów **nietolerujących wcześniejszego leczenia przeciwgrzybiczego** i 16% (n = 3) pacjentów leczonych w I linii. Stabilizację choroby obserwowano u 29% chorych ogółem (n = 10); w podgrupach: odpowiednio u 18% (n = 2), 40% (n = 2) i 32% (n = 6) chorych **opornych na wcześniejsze leczenie, nietolerujących wcześniejszego leczenia** i leczonych w I linii. Progresję choroby w dniu EOT stwierdzono ogółem u 40% (n = 14) chorych, w tym u 45% (n = 5) pacjentów **opornych na wcześniejsze leczenie**, 40% (n = 2) pacjentów **nietolerujących wcześniejszego leczenia przeciwgrzybiczego** i 37% (n = 7) chorych leczonych w I linii.

W tabeli poniżej przedstawiono odsetki chorych, u których uzyskano powodzenie leczenia w ocenie DRC i w ocenie badacza (INV), w zakresie ocenianych komponentów odpowiedzi: odpowiedzi klinicznej, mykologicznej i radiologicznej.

Tabela 46. Powodzenie leczenia w ocenie DRC i INV – komponenty odpowiedzi, ISA, badanie VITAL – analiza w populacji chorych z mukormykozą.

| Okres obserwacji | Leczenie I linii (N = 21) | Oporność na wcześniejsze leczenie (N = 11) | Nietolerancja wcześniejszego leczenia (N = 5) | Łącznie (N = 37) |
|---------------------------------------|---------------------------|--|---|------------------|
| Ocena DRC | | | | |
| Odpowiedź kliniczna‡, n (%) | | | | |
| Do dnia 42.† | bd. (50,0%) | bd. (33,3%) | bd. (50,0%) | bd. |
| Do dnia 84.† | bd. (40,0%) | bd. (22,2%) | bd. (50,0%) | bd. |
| W dniu EOT^ | 10/18 (56%) | 2/9 (22%) | 2/4 (50%) | 14/31 (45%) |
| Odpowiedź mykologiczna, n (%) | | | | |
| Do dnia 42.† | bd. (4,8%) | bd. (0%) | bd. (0%) | bd. |
| Do dnia 84.† | bd. (9,5%) | bd. (27,3%) | bd. (40,0%) | bd. |
| W dniu EOT^ | 6/19 (32%) | 4/11 (36%) | 2/5 (40%) | 12/35 (34%) |
| Odpowiedź radiologiczna, n (%) | | | | |
| Do dnia 42.† | bd. (0%) | bd. (10,0%) | bd. (0%) | bd. |
| Do dnia 84.† | bd. (4,8%) | bd. (20,0%) | bd. (20,0%) | bd. |
| W dniu EOT^ | 3/18 (17%) | 2/10 (20%) | 1/5 (20%) | 6/33 (18%) |
| Ocena INV† | | | | |
| Odpowiedź kliniczna‡, n (%) | | | | |

Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

| Okres obserwacji | Leczenie I linii (N = 21) | Oporność na wcześniejsze leczenie (N = 11) | Nietolerancja wcześniejszego leczenia (N = 5) | Łącznie (N = 37) |
|---------------------------------------|---------------------------|--|---|------------------|
| Do dnia 42. | bd. (50,0%) | bd. (28,6%) | bd. (25,0%) | bd. |
| Do dnia 84. | bd. (21,4%) | bd. (25,0%) | bd. (20,0%) | bd. |
| W dniu EOT | bd. (42,9%) | bd. (28,6%) | bd. (66,7%) | bd. |
| Odpowiedź mykologiczna, n (%) | | | | |
| Do dnia 42. | bd. (50,0%) | bd. (28,6%) | bd. (25,0%) | bd. |
| Do dnia 84. | bd. (21,4%) | bd. (25,0%) | bd. (20,0%) | bd. |
| W dniu EOT | bd. (42,9%) | bd. (28,6%) | bd. (66,7%) | bd. |
| Odpowiedź radiologiczna, n (%) | | | | |
| Do dnia 42. | bd. (40,0%) | bd. (0%) | bd. (40,0%) | bd. |
| Do dnia 84. | bd. (25,0%) | bd. (11,1%) | bd. (40,0%) | bd. |
| W dniu EOT | bd. (30,0%) | bd. (22,2%) | bd. (20,0%) | bd. |

† Wyniki oceny DRC do dnia 42. i 84. oraz wszystkie wyniki oceny INV pochodzą z rejestru ClinicalTrials.gov (NCT00634049) i były dostępne wyłącznie w postaci odsetków pacjentów (nie podano liczb pacjentów); z uwagi na bardzo małe liczebności podgrup stanowiące podstawę procentowania w analizie własnej nie wyliczono liczb pacjentów, u których wystąpił dany wynik z podanych odsetków.

^ 2 pacjentów kontynuowało terapię po 180. dniu, w związku z czym nie została u nich wykonana ocena odpowiedzi przez DRC w dniu EOT; w ich przypadku uznano, że doszło do stabilizacji choroby i uzyskania odpowiedzi klinicznej do dnia 84. w ocenie DRC.

‡ W dokumentacji 3 (8%) pacjentów (1 chorego leczonego w I linii i 2 z opornością na leczenie) brakowało wyników oceny klinicznej, w tym dla 1 pacjenta utraconego z obserwacji.

W odniesieniu do ocenianych komponentów odpowiedzi, powodzenie leczenia w momencie EOT wg DRC uzyskano u 45% (n = 14) pacjentów w zakresie odpowiedzi klinicznej, u 34% (n = 12) – w zakresie odpowiedzi mykologicznej i u 18% (n = 6) – w zakresie odpowiedzi radiologicznej. W podgrupie **chorych opornych na wcześniejsze leczenie** odpowiedź kliniczną, mykologiczną i radiologiczną obserwowano u, odpowiednio, 22% (n = 2), 36% (n = 4) i 20% (n = 2) pacjentów, natomiast w podgrupie **z nietolerancją wcześniejszego leczenia przeciwgrzybiczego** – u 50% (n = 2), 40% (n = 2) i 20% (n = 1) pacjentów. Wśród chorych otrzymujących ISA w I linii odpowiedź kliniczną stwierdzono u 56% (n = 10), mykologiczną – u 32% (n = 6), natomiast radiologiczną – u 17% (n = 3) chorych.

7.5 Bezpieczeństwo

7.5.1 Zdarzenia niepożądane

Tabela zamieszczona poniżej prezentuje informacje na temat zdarzeń niepożądanych najczęściej odnotowywanych w próbie VITAL wśród chorych z mukormykozą leczonych izawukonazolem. Badacze przedstawili informacje na temat zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły od momentu podania pierwszej dawki do 28 dnia po podaniu ostatniej dawki badanego leku (TEAEs, ang. *treatment-emergent adverse events*), u ≥ 10% pacjentów.

Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

Tabela 47. Ocena bezpieczeństwa –TEAEs, które wystąpiły u $\geq 10\%$ pacjentów, ISA, badanie VITAL – analiza w populacji chorych z mukormykozą.

| TEAEs | Leczenie I linii (N = 21) | Oporność na wcześniejsze leczenie (N = 11) | Nietolerancja wcześniejszego leczenia (N = 5) | łącznie (N = 37) |
|-------------------------------------|------------------------------|---|--|------------------|
| Ogółem | 20 (95%) | 10 (91%) | 5 (100%) | 35 (95%) |
| Wymioty | 6 (29%) | 5 (45%) | 1 (20%) | 12 (32%) |
| Biegunka | 5 (24%) | 3 (27%) | 2 (40%) | 10 (27%) |
| Nudności | 4 (19%) | 6 (55%) | 0 (0%) | 10 (27%) |
| Gorączka | 6 (29%) | 2 (18%) | 2 (40%) | 10 (27%) |
| Zaparcia | 4 (19%) | 3 (27%) | 1 (20%) | 8 (22%) |
| Zmniejszenie tętnienia | 3 (14%) | 2 (18%) | 1 (20%) | 6 (16%) |
| Ból głowy | 3 (14%) | 2 (18%) | 1 (20%) | 6 (16%) |
| Obrzęk obwodowy | 2 (10%) | 4 (36%) | 0 (0%) | 6 (16%) |
| Ból brzucha | 3 (14%) | 1 (9%) | 1 (20%) | 5 (14%) |
| Duszności | 3 (14%) | 1 (9%) | 1 (20%) | 5 (14%) |
| Zapalenie płuc (<i>pneumonia</i>) | 3 (14%) | 1 (9%) | 1 (20%) | 5 (14%) |
| Ból pleców | 2 (10%) | 2 (18%) | 0 (0%) | 4 (11%) |
| Kaszel | 2 (10%) | 1 (9%) | 1 (20%) | 4 (11%) |
| Hipoglikemia | 3 (14%) | 1 (9%) | 0 (0%) | 4 (11%) |
| Bezsennaść | 2 (10%) | 2 (18%) | 0 (0%) | 4 (11%) |
| Niepokój (<i>restlessness</i>) | 1 (5%) | 3 (27%) | 0 (0%) | 4 (11%) |

Zdarzenia niepożądane odnotowano w przypadku 95% pacjentów z mukormykozą uwzględnionych w badaniu VITAL. Odsetek chorych z AEs w wyróżnionych podgrupach chorych wyniósł 91% i 100%, odpowiednio **w subpopulacjach z opornością i nietolerancją wcześniejszego leczenia przeciwgrzybiczego** oraz 95% – wśród pacjentów leczonych w I linii.

W całej populacji chorych z mukormykozą do najczęściej odnotowanych TEAEs należały wymioty (32%) oraz biegunka, nudności i gorączka (po 27%). U **chorych opornych na wcześniejsze leczenie** najczęściej zgłaszano nudności, wymioty i obrzęk obwodowy (odpowiednio 55%, 45% i 36%), natomiast w podgrupie **pacjentów z nietolerancją wcześniejszego leczenia przeciwgrzybiczego** – gorączkę i biegunkę (po 40%). W podgrupie pacjentów otrzymujących izawukonazol w I linii najczęściej występowały wymioty (29%), gorączka (29%) i biegunka (24%).

Autorzy publikacji zaznaczyli, że jakkolwiek do najczęściej zgłaszanych AEs należały dolegliwości żołądkowo-jelitowe, zwiększenie aktywności aminotransaminazy alaninowej, aminotransferazy

Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

asparaginianowej lub innych enzymów wątrobowych stwierdzano u < 10% chorych (nie podano szczegółowych danych liczbowych).

7.5.2 Ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane

W kolejnej tabeli zamieszczono wyniki oceny częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAEs, ang. *serious adverse events*) w populacji chorych z mukormykozą w badaniu VITAL.

Tabela 48. Ocena bezpieczeństwa – ciężkie TEAEs, ISA, badanie VITAL – analiza w populacji chorych z mukormykozą.

| Ciężkie TEAEs | Leczenie I linii (N = 21) | Oporność na wcześniejsze leczenie (N = 11) | Nietolerancja wcześniejszego leczenia (N = 5) | Łącznie (N = 37) |
|---|------------------------------|---|--|-----------------------|
| Ogółem | 17 (81,0%) | 8 (72,7%) | 3 (60,0%) | 28 (75,7%) |
| Zapalenie płuc (<i>pneumonia</i>) | 1 (4,8%) | 1 (9,1%) | 1 (20,0%) | 3 (8,1%) |
| Wstrząs septyczny | 1 (4,8%) | 0 (0%) | 2 (40,0%) | 3 (8,1%) |
| Nagłe zatrzymanie krążenia i oddechu | 2 (9,5%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 2 (5,4%) |
| Ból brzucha | 2 (9,5%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 2 (5,4%) |
| Biegunka | 2 (9,5%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 2 (5,4%) |
| Gorączka | 0 (0%) | 2 (18,2%) | 0 (0%) | 2 (5,4%) |
| Bakteryjne zapalenie płuc | 1 (4,8%) | 1 (9,1%) | 0 (0%) | 2 (5,4%) |
| Grzybicze zapalenie płuc | 1 (4,8%) | 1 (9,1%) | 0 (0%) | 2 (5,4%) [^] |
| Progresja nowotworu złośliwego | 1 (4,8%) | 1 (9,1%) | 0 (0%) | 2 (5,4%) |
| Zachłystowe zapalenie płuc | 0 (0%) | 0 (0%) | 2 (40,0%) | 2 (5,4%) |
| Ostra niewydolność nerek | 1 (4,8%) | 0 (0%) | 1 (20,0%) | 2 (5,4%) |
| Niewydolność oddechowa | 1 (4,8%) | 1 (9,1%) | 0 (0%) | 2 (5,4%) |
| Mukormykoza | 1 (4,8%) | 1 (9,1%) | 0 (0%) | 2 (5,4%) |
| GVHD | 0 (0%) | 0 (0%) | 2 (40,0%) | 2 (5,4%) |
| Ostra białaczka szpikowa | 1 (4,8%) | 1 (9,1%) | 0 (0%) | 2 (5,4%) |
| Całkowity blok przedsionkowo-komorowy | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (20,0%) | 1 (2,7%) |
| Dysocjacja elektromechaniczna | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (20,0%) | 1 (2,7%) |
| Zamknięcie tętnicy siatkówki | 0 (0%) | 1 (9,1%) | 0 (0%) | 1 (2,7%) |
| Wrzodziejące zapalenie okrężnicy | 1 (4,8%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (2,7%) |
| Dysfagia | 1 (4,8%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (2,7%) |
| Krwotok z przewodu pokarmowego | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (20,0%) | 1 (2,7%) |
| Miejscowe gromadzenie się płynu w jamie brzusznej | 1 (4,8%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (2,7%) |

| Ciężkie TEAEs | Leczenie I linii (N = 21) | Oporność na wcześniejsze leczenie (N = 11) | Nietolerancja wcześniejszego leczenia (N = 5) | łącznie (N = 37) |
|---|------------------------------|---|--|------------------|
| Nudności | 1 (4,8%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (2,7%) |
| Zapalenie przełyku | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (20,0%) | 1 (2,7%) |
| Wymioty | 1 (4,8%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (2,7%) |
| Niewydolność wielonarządowa | 0 (0%) | 1 (9,1%) | 0 (0%) | 1 (2,7%) |
| Ostra niewydolność wątroby | 0 (0%) | 1 (9,1%) | 0 (0%) | 1 (2,7%) |
| Ropień brzucha | 1 (4,8%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (2,7%) |
| Bakteriemia | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (20,0%) | 1 (2,7%) |
| Posocznica bakteryjna | 1 (4,8%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (2,7%) |
| Zapalenie jelit wywołane wirusem cytomegalii | 1 (4,8%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (2,7%) |
| Zakażenie wirusem cytomegalii | 0 (0%) | 1 (9,1%) | 0 (0%) | 1 (2,7%) |
| Bakteriemia enterokokowa | 1 (4,8%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (2,7%) |
| Bakteriemia spowodowana <i>Escherichia coli</i> | 1 (4,8%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (2,7%) |
| Posocznica spowodowana <i>Escherichia coli</i> | 0 (0%) | 1 (9,1%) | 0 (0%) | 1 (2,7%) |
| Norowirusowe zapalenie żołądka i jelit | 1 (4,8%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (2,7%) |
| Wirusowe zapalenie żołądka i jelit | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (20,0%) | 1 (2,7%) |
| Grypa | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (20,0%) | 1 (2,7%) |
| Zakażenie płuc spowodowane bakterią z rodzaju <i>Pseudomonas</i> | 1 (4,8%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (2,7%) |
| Grzybicze zapalenie zatok przynosowych | 0 (0%) | 1 (9,1%) | 0 (0%) | 1 (2,7%) |
| Zakażenie gronkowcami | 1 (4,8%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (2,7%) |
| Odwodnienie | 0 (0%) | 1 (9,1%) | 0 (0%) | 1 (2,7%) |
| Hipoglikemia | 1 (4,8%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (2,7%) |
| Niedożywienie | 1 (4,8%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (2,7%) |
| Nacieczenie białaczkowe | 0 (0%) | 1 (9,1%) | 0 (0%) | 2 (5,4%) |
| Zawał mózgu | 1 (4,8%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (2,7%) |
| Drgawki | 1 (4,8%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (2,7%) |
| Ból głowy | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (20,0%) | 1 (2,7%) |
| Przejęciowy napad niedokrwieny | 1 (4,8%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (2,7%) |
| Ostra niewydolność oddechowa | 0 (0%) | 1 (9,1%) | 0 (0%) | 1 (2,7%) |
| Wysięk opłucnowy | 1 (4,8%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (2,7%) |
| Obrzęk płuc | 0 (0%) | 1 (9,1%) | 0 (0%) | 1 (2,7%) |

[^] oboje pacjentów miało wyjściowo inwazyjną mukormykozę, z zajęciem dolnych dróg oddechowych, w przypadku obojga pacjentów doszło do progresji choroby (niepowodzenia leczenia) i zgonu (w 7. i 29. dniu badania).

Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

Ogółem SAEs odnotowano u 75,7% chorych z mukormykozą. Biorąc pod uwagę poszczególne podgrupy, zdarzenia te odnotowano u 72,7% **pacjentów opornych na wcześniejsze leczenie**, u 60% **chorych z nietolerancją wcześniejszego leczenia przeciwgrzybiczego** i u 81% chorych otrzymujących izawukonazol w I linii. W analizowanej populacji z mukormykozą najczęstszymi SAEs były zapalenie płuc i wstrząs septyczny (po 8,1% chorych; n = 3). W podgrupie **chorych z nietolerancją wcześniejszego leczenia przeciwgrzybiczego** najczęściej notowanym SAEs była gorączka (18,2%; n = 2), a u **pacjentów opornych na wcześniejszą terapię** – wstrząs septyczny, zachyłkowe zapalenie płuc i choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (po 40%; n = 2). W podgrupie leczonej izawukonazolem w I linii najczęściej zgłaszanymi SAEs były nagłe zatrzymanie krążenia i oddechu, ból brzucha i biegunka (po 9,5% pacjentów; n = 2). Większość raportowanych SAEs wystąpiła u pojedynczych chorych.

Jak zaznaczyli autorzy publikacji *Marty 2016*, profil zgłaszanych SAEs nie wykazywał wzorca wskazującego na uszkodzenie jakiegokolwiek określonego narządu.

7.5.3 Nieprawidłowości w elektrokardiogramie

We włączonej do analizy publikacji *Marty 2016* dostępne były wyniki oceny bezpieczeństwa w zakresie zmian parametrów elektrokardiograficznych, przeprowadzonej w całej populacji badania *VITAL* (obejmującej wybranych chorych na inwazyjną aspergilozę oraz chorych na mukormykozę i inne IFD powodowane rzadko występującymi gatunkami grzybów; szczegółowo kryteria włączenia do badania *VITAL* przedstawiono w rozdz. 7.2.1). Wyniki przedstawiono także w podziale na podgrupy chorych z i bez uszkodzenia nerek (tj. wyjściowo $eGFR < \text{lub} \geq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Ocena zmian w EKG została przeprowadzona lokalnie (ocena badacza) oraz centralnie. Oceniano zmiany względem wartości wyjściowej w momencie EOT oraz na podstawie wszystkich pomiarów przeprowadzonych w okresie obserwacji (*post-baseline*).

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki centralnej oceny zmian odstępu QT korygowanego względem rytmu prowadzącego za pomocą formuły Fridericia (QTcF). Wyniki dotyczące zmian innych parametrów EKG były dostępne wyłącznie w postaci końcowych wniosków (brak szczegółowych danych liczbowych).

Tabela 49. Ocena bezpieczeństwa: kategorie zmian w QTcF względem wartości wyjściowej, oceniane w oparciu o skrajny wynik z centralnego odprowadzenia w 12-odprowadzeniowym EKG, ocena centralna; ISA; badanie VITAL – analiza w całej populacji badania (N = 135[^]).

| Zmiana QTcF względem wartości wyjściowej | | Pacjenci z uszkodzeniem nerek ^{^^} (N = 54) | Pacjenci bez uszkodzenia nerek ^{^^} (N = 81) | Łącznie (N = 135) |
|---|------------------|--|---|-------------------|
| Ocena w dniu EOT [†] | | | | |
| Wydłużenie QTcF | zmiana o > 30 ms | 3 (5,6%) | 9 (11,1%) | 12 (8,9%) |
| | zmiana o > 60 ms | 2 (3,7%) | 3 (3,7%) | 5 (3,7%) |
| Skrócenie QTcF | zmiana o > 30 ms | 13 (24,1%) | 19 (23,5%) | 32 (23,7%) |
| | zmiana o > 60 ms | 1 (1,9%) | 3 (3,7%) | 4 (3,0%) |
| Ocena w okresie obserwacji (<i>post-baseline</i>) ^{††} | | | | |
| Wydłużenie QTcF | zmiana o > 30 ms | 8 (14,8%) | 26 (32,1%) | 34 (25,2%) |
| | zmiana o > 60 ms | 2 (3,7%) | 4 (4,9%) | 6 (4,4%) |
| Skrócenie QTcF | zmiana o > 30 ms | 24 (44,4%) | 33 (40,7%) | 57 (42,2%) |
| | zmiana o > 60 ms | 4 (7,4%) | 8 (9,9%) | 12 (8,9%) |

[^] cała populacja badania VITAL obejmowała chorych z IFD wyselekcjonowanych wg kryteriów włączenia opisanych w rozdz. 7.2.1 (N = 146, w tym 59 pacjentów z uszkodzeniem nerek i 87 pacjentów bez uszkodzenia nerek); w ocenie zmian w EKG uwzględniono pacjentów, w przypadku których dostępne były wyniki oceny wyjściowej i co najmniej jednej oceny przeprowadzonej w okresie obserwacji (N = 135);

^{^^} uszkodzenie nerek zdefiniowano jako wyjściowa wartość eGFR < 60 ml/min/1,73 m² wg wzoru MDRD;

[†] na podstawie skrajnych wyników pomiarów przeprowadzanych w okresie 10 dni po podaniu ostatniej dawki leku;

^{††} na podstawie wszystkich pomiarów przeprowadzonych w okresie obserwacji (*post-baseline*), do 10 dni następujących po zakończeniu leczenia włącznie.

Zgodnie z wynikami oceny centralnej średnie zmiany względem wartości wyjściowych w zakresie częstości serca, odcinka PR, odstępu RR, zespołu QRS, odstępu QT, odstępu QT wyliczanego ze wzoru Bazetta (QTcB) oraz QTcF były niewielkie, zarówno wśród pacjentów z, jak i bez uszkodzenia nerek. W momencie EOT u żadnego z pacjentów nie stwierdzono odcinka QT < 300 ms lub > 480 ms, a wydłużenie QTcF o > 30 ms obserwowano u < 10% pacjentów. Niemniej, u 23,7% chorych doszło do skrócenia QTcF o > 30 ms. W trakcie okresu obserwacji u żadnego z pacjentów nie stwierdzono odcinka QT < 300 ms, a QT > 450 ms stwierdzono u 2 (1,4%) chorych. Wydłużenie QTcF o > 30 ms i o > 60 ms stwierdzono u, odpowiednio, 25,2% i 4,4% chorych. Nie zaobserwowano znaczących różnic pomiędzy pacjentami z i bez uszkodzenia nerek.

Zgodnie z wynikami oceny lokalnej liczby chorych, u których doszło do istotnych klinicznie nieprawidłowości w EKG były niskie, zarówno przy ocenie w momencie EOT, jak i w całym okresie obserwacji i niezależnie od czynności nerek. Zmianę z normalnego elektrokardiogramu na elektrokardiogram z istotnymi klinicznie nieprawidłowościami odnotowano w przypadku 3 (4,8%) pacjentów w momencie EOT i 4 (6,3%) chorych – w ocenie uwzględniającej wyniki z całego okresu obserwacji. U jednego

dodatkowego pacjenta (1,7%) wyniki oceny EKG wskazywały na wyjściową obecność nieprawidłowości, a w momencie EOT nieprawidłowości te były już klinicznie istotne.

U żadnego z chorych nie stwierdzono utrwalonych komorowych zaburzeń rytmu serca.

8 Izawukonazol w leczeniu mieszanych IFD z udziałem aspergilozy i/lub mukormykozy – badanie VITAL (Marty 2018)

8.1 Opis metodyki włączonych badań

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 1 badanie kliniczne, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania izawukonazolu w terapii pacjentów, u których inwazyjne zakażenie grzybami z rodzaju *Aspergillus* lub z rzędu *Mucorales* współwystępowało z zakażeniem grzybiczym innym patogenem: VITAL. Badanie VITAL było wieloośrodkowym i międzynarodowym, prospektywnym badaniem klinicznym III fazy, przeprowadzonym bez grupy kontrolnej (badanie jednoramienne) i zaślepienia. Szczegółowo metodykę tego badania opisano uprzednio, w rozdz. 9. W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki oceny odnoszącej się do wyodrębnionej *post-hoc* populacji chorych z mieszanymi IFD, opublikowane w artykule Marty 2018 oraz dostępne w rejestrze *ClinicalTrials.gov* (NCT00634049). Większość analizowanej próby stanowili pacjenci, u których jednym z patogenów grzybiczych był grzyb z rodzaju *Aspergillus* lub z rzędu *Mucorales*, opornych na wcześniejsze systemowe leczenie przeciwgrzybicze.

Zastosowane metody oceny wyników, okresy obserwacji i punkty końcowe były tożsame z zastosowanymi w populacji chorych z IA (rozdz. 9). Elementem metodyki obniżającym analizę w populacji z mieszanymi IFD stanowi wyodrębnienie tej podgrupy chorych *post-hoc*.

Podsumowanie kluczowych cech metodyki badania VITAL, w odniesieniu do oceny w populacji z mieszanymi IFD z udziałem aspergilozy i/lub mukormykozy, zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 50. Metodyka badania VITAL, oceniającego skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo izawukonazolu – analiza w populacji chorych z mieszanymi IFD z udziałem aspergilozy i/lub mukormykozy.

| Badanie | Metodyka | Okres obserwacji | Liczebność grupy | Ocena jakości NICE | Klasyfikacja AOTMiT | Liczba ośrodków | Sponsor |
|---------------------------------|--|--|--|--------------------|---------------------|-----------------|--|
| VITAL (Marty 2018); NCT00634049 | Prospektywne badanie 1-ramiennie, analiza <i>post-hoc</i> [^] | 42 i 84 dni od rozpoczęcia leczenia; moment zakończenia terapii (EOT, ang. <i>End Of Treatment</i>) | Ogółem: 146 Mieszane IFD (Marty 2018): 15 <ul style="list-style-type: none"> w tym IFD z udziałem aspergilozy i/lub mukormykozy: 13 (86,7%)* w tym pacjenci oporni na wcześniejsze | 7/8 | IID | wieloośrodkowe | Basilea Pharmaceutica International / Astellas Pharma Global Development |

| Badanie | Metodyka | Okres obserwacji | Liczebność grupy | Ocena jakości NICE | Klasyfikacja AOTMI ^T | Liczba ośrodków | Sponsor |
|---------|----------|------------------|--|--------------------|---------------------------------|-----------------|---------|
| | | | systemowe leczenie p/grzybicze: 10 (66,7%) | | | | |

* obliczono na podstawie danych dostępnych w publikacji;

^ wszystkie ocenione punkty końcowe i okresy obserwacji były zgodne z predefiniowanymi w protokole badania *VITAL* i ich ocena była prospektywna, natomiast *post-hoc* zdefiniowano podgrupę pacjentów z mieszanymi IFD w ramach całej populacji tego badania.

Do badania włączono 15 pacjentów z mieszanymi IFD, z czego u 13 (86,7%) stwierdzono zakażenie grzybem z rodzaju *Aspergillus* i/lub z rzędu *Mucorales* (w tym 11 chorych z inwazyjną aspergilozą i 8 – z mukormykozą; u 6 pacjentów stwierdzono współwystępowanie zakażeń grzybami *Aspergillus* i *Mucorales*). W większości (n = 10; 66,7%) analizowani pacjenci byli oporni na wcześniej zastosowane leczenie przeciwgrzybicze; pozostali otrzymali leczenie izawukonazolem w I linii.

Przebieg pacjentów w całej populacji badania *VITAL* przedstawiono w rozdz. 9. Nie przedstawiono szczegółowego przebiegu chorych w ramach populacji chorych z mieszaną IFD.

8.1 Charakterystyka włączonej populacji

8.1.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Ogółem do badania *VITAL* kwalifikowano dorosłych pacjentów obu płci, z masą ciała ≥ 40 kg oraz inwazyjną aspergilozą i uszkodzeniem nerek lub z IFD spowodowaną rzadkimi gatunkami grzybów pleśniowych, drożdży lub grzybów dymorficznych. W przypadku każdego z chorych wymagano rozpoznania potwierdzonej lub prawdopodobnej IFD wg kryteriów EORTC/MSG z 2008 roku. Szczegółowo kryteria włączenia do badania *VITAL* przedstawiono w rozdz. 9.

Z całej populacji badania *VITAL* do analizy opublikowanej w pracy *Marty 2018* wyodrębniono chorych z rozpoznaniem potwierdzonej lub prawdopodobnej IFD obejmującej zakażenie więcej niż jednym patogenem grzybiczym.

8.1.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

W tabeli poniżej przedstawiono najważniejsze kliniczne oraz demograficzne charakterystyki wyjściowe pacjentów z mieszanymi IFD uwzględnionych w próbie *VITAL*.

Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

Tabela 51. Wyjściowe charakterystyki kliniczne i demograficzne chorych włączonych do badania VITAL – analiza w populacji chorych z mieszanymi IFD z udziałem aspergilozy i/lub mukormykozy.

| Charakterystyka | Pacjenci z zakażeniem grzybem <i>Aspergillus</i> (N = 11) | Pacjenci bez zakażenia grzybem <i>Aspergillus</i> (N = 4) | łącznie (N = 15) |
|---|---|---|------------------|
| Wiek [lata] | | | |
| Mediana wieku (zakres) | 54,0 (19–78) | 58,5 (29–62) | 54,0 (19–78) |
| Płeć, n (%) | | | |
| Mężczyźni | 6 (54,5%) | 2 (50,0%) | 8 (53,3%) |
| Rasa, n (%) | | | |
| Biała | 9 (81,8%) | 3 (75,0%) | 12 (80,0%) |
| Czarna | 1 (9,1%) | 0 | 1 (6,7%) |
| Azjatycka | 1 (9,1%) | 1 (25,0%) | 2 (13,3%) |
| Wyjściowe czynniki ryzyka, n (%) | | | |
| Neutropenia | 5 (45,5%) | 1 (25,0%) | 6 (40,0%) |
| Niekontrolowany nowotwór złośliwy | 4 (36,4%) | 1 (25,0%) | 5 (33,3%) |
| Złośliwy nowotwór hematologiczny | 5 (45,5%) | 2 (50,0%) | 7 (46,7%) |
| Stosowanie leków immunosupresyjnych wpływających na komórki T | 5 (45,5%) | 2 (50,0%) | 7 (46,7%) |
| Stosowanie glikokortykosteroidów | 3 (27,3%) | 1 (25,0%) | 4 (26,7%) |
| Wyjściowy patogen, n (%) | | | |
| <i>Aspergillus spp.</i> + inny | 11 [†] (100%) | 0 (0%) | 11 (73,3%*) |
| <i>Mucorales</i> + inny | 6 [‡] (54,5%)* | 2 ^{‡‡} (50,0%)* | 8 (53,3%)* |
| Inne niż <i>Aspergillus</i> i/lub <i>Mucorales</i> | 0 (0%)* | 2 [^] (50,0%)* | 2 (13,3%)* |
| Umiejscowienie IFD^{^^}, n (%) | | | |
| Zatoki okołososowe | bd. | bd. | 10 (66,7%*) |
| Płuca | bd. | bd. | 8 (53,3%*) |
| Oko | bd. | bd. | 4 (26,7%*) |
| OUN | bd. | bd. | 4 (26,7%*) |

* obliczono na podstawie danych dostępnych w publikacji;

[†] *Aspergillus flavus* + *Candida glabrata* (n = 1), *A. flavus* + *Fusarium not otherwise specified* [NOS] + *Aspergillus fumigatus* (n = 1), *A. flavus* + *Lichtheimia corymbifera* (n = 1), *Aspergillus niger* + *Rhizopus arrhizus* (n = 2), *A. niger* + *Fonsecaea monophora* (n = 1), *A. niger* + *Mucor* NOS (n = 1), *A. fumigatus* + *Verticillium tricorpus* (n = 1), *A. fumigatus* + *Phaeoacremonium spp.* (n = 1), *Aspergillus terreus* + *Rhizopus arrhizus* (n = 1), *Aspergillus* NOS + *Mucor spp.* (n = 1);

[‡] *A. flavus* + *Lichtheimia corymbifera* (n = 1), *Aspergillus niger* + *Rhizopus arrhizus* (n = 2), *A. niger* + *Mucor* NOS (n = 1), *Aspergillus terreus* + *Rhizopus arrhizus* (n = 1), *Aspergillus* NOS + *Mucor spp.* (n = 1);

^{‡‡} *Scedosporium prolificans* + *Rhizopus* NOS (n = 1), *Mucor circinelloides* + *Fusarium solani* (n = 1);

[^] *Alternaria* NOS + *Pneumocystis jirovecii* (n = 1), *Trichosporon asahii* + *Cladosporium* NOS (n = 1);

^{^^} podano najczęściej występujące lokalizacje; u niektórych pacjentów mieszana IFD miała więcej niż jedno umiejscowienie.

Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

Do badania włączono 15 pacjentów z mieszanymi IFD, z czego u 13 (86,7%) stwierdzono zakażenie grzybem z rodzaju *Aspergillus* i/lub z rzędu *Mucorales*; w tym 11 (73,3%) chorych z inwazyjną aspergilozą i 8 (53,3%) – z mukormykozą; u 6 (54,5%) pacjentów stwierdzono współwystępowanie zakażeń grzybami *Aspergillus* i *Mucorales*).

Mediana wieku w badanej grupie chorych wynosiła 54 lata, a 53% chorych stanowili mężczyźni; przeważali pacjenci rasy białej (80%). Wśród wyjściowych czynników ryzyka najczęściej wskazywano złośliwy nowotwór hematologiczny i stosowanie leków immunosupresyjnych wpływających na komórki T (w obu przypadkach po 47% pacjentów). Najczęściej występującym umiejscowieniem IFD były zatoki okołonosowe (67%), a w drugiej kolejności – płuca (53%).

W większości (n = 10; 66,7%) analizowani pacjenci byli oporni na wcześniej zastosowane leczenie przeciwgrzybicze; pozostali otrzymali leczenie izawukonazolem w I linii.

8.2 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

W badaniu *VITAL* chorzy otrzymywali, doustnie lub dożylnie (decyzja badacza, z możliwością zmiany drogi podania w trakcie terapii), izawukonazol w dawce 200 mg, co 8 godzin przez pierwsze 6 dawek, a następnie w dawce 200 mg raz dziennie. Zastosowany schemat leczenia izawukonazolem był taki sam w całej populacji badania *VITAL* (patrz: rozdz. 6.3).

W analizowanej populacji chorych z mieszanymi IFD mediana czasu leczenia ISA wyniosła 97 (zakres: 6–544) dni. W trakcie trwania badania w ramach terapii IFD przeprowadzono procedury chirurgiczne lub medyczne u 6 (40,0%) pacjentów, w tym u 5/11 (45,5%) z zakażeniem *Aspergillus* i 1/4 (25,0%) chorych bez zakażenia *Aspergillus*.

8.3 Skuteczność kliniczna

W każdej z populacji chorych wyodrębnionych w ramach badania *VITAL* oceniano te same punkty końcowe skuteczności: całkowitą śmiertelność (w dniach 42. i 84.) oraz odpowiedź na leczenie (w dniach 42., 84. i EOT). Definicje punktów końcowych przyjmowane w badaniu *VITAL*, wraz z zastosowanymi okresami obserwacji opisano szczegółowo uprzednio, w rozdz. 6.4.

Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

W publikacji *Marty 2018* przedstawiono również wyniki dotyczące oceny minimalnych stężeń hamujących leków (MIC) określonych dla wyizolowanych w badaniu gatunków grzybów. Zgodnie z predefiniowanymi kryteriami PICOS wymienionych wyników nie ekstrahowano do analizy klinicznej.

8.3.1 Śmiertelność całkowita

W kolejnej tabeli zaprezentowano wyniki badania *VITAL* (populacja z mieszanymi IFD) w zakresie śmiertelności całkowitej, tj. odsetków zgonów z jakiegokolwiek przyczyny odnotowanych do dnia 42. lub 84.

Tabela 52. Śmiertelność całkowita do dnia 42. i 84. [n (%)], ISA, badanie *VITAL* – analiza w populacji chorych z mieszanymi IFD z udziałem aspergilozy i/lub mukormykozy.

| Okres obserwacji | Wszyscy pacjenci z mieszanymi IFD (N = 15) | IFD z udziałem mukormykozy (N = 8) [†] |
|------------------|--|---|
| Do dnia 42. | 2 (13,3%) | 2 (25%) |
| Do dnia 84. | 4 (26,7%) | 3 (38%) |

[†] informacje pochodzące z publikacji *Marty 2016*.

Wśród chorych z mieszanymi IFD analizowanych w badaniu *VITAL* śmiertelność całkowita wyniosła 13,3% (n = 2) w dniu 42. i 26,7% (n = 4) w dniu 84. W podgrupie 8 pacjentów z rozpoznaniem mieszanej IFD obejmującej zakażenie grzybami z rzędu *Mucorales* śmiertelność całkowita wyniosła 25% (n = 2) do dnia 42. i 38% (n = 3) do dnia 84 [informacje dotyczące pacjentów ze współzakażeniem *Mucorales* pochodzą z publikacji *Marty 2016*].

Z przedstawionych w publikacji *Marty 2018* krzywych przeżycia wynika, że w okresie 180 dni od rozpoczęcia leczenia w grupie chorych ze współzakażeniem *Aspergillus* (n = 11), jak i zakażonych wyłącznie innymi grzybami (n = 4), mediana całkowitego przeżycia nie została osiągnięta (przy czym w drugiej z wymienionych podgrup obserwacje 2 z 4 chorych zostały ucięte w ostatnim dniu, w którym status przeżycia pacjenta był znany, a do dnia 180. przeżył 1 pacjent).

Ogółem w analizowanej populacji chorych odnotowano 5 zgonów (w tym 4 wśród chorych ze współzakażeniem *Aspergillus*), z czego 2 wystąpiły z nieznaną przyczyną (w dniach 14. i 45.), 1 – w wyniku nagłej śmierci sercowej (w dniu 77.), 1 – w wyniku duszności (w dniu 22) i 1 – z powodu nawrotu białaczki limfocytowej (w dniu 244.). Dodatkowo za zmarłego uznano jednego pacjenta, który nie odbył zaplanowanej wizyty po dawce ISA w dniu 13. i został utracony z obserwacji po dniu 36.

8.3.2 Odpowiedź na leczenie

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki badania VITAL, populacja z mieszanymi IFD, w zakresie odsetków pacjentów, u których w analizowanych okresach obserwacji uzyskano powodzenie leczenia, a także częstość odpowiedzi we wszystkich wyróżnionych kategoriach.

Tabela 53. Powodzenie leczenia i poszczególne kategorie odpowiedzi na leczenie, ISA, badanie VITAL – analiza w populacji chorych z mieszanymi IFD z udziałem aspergilozy i/lub mukormykozy.

| Punkt końcowy / kategoria odpowiedzi | Pacjenci z zakażeniem grzybem <i>Aspergillus</i> (N = 11) | Pacjenci bez zakażenia grzybem <i>Aspergillus</i> (N = 4) | łącznie (N = 15) |
|--|---|---|-------------------------|
| Odpowiedź na leczenie w ocenie DRC do dnia 42., n (%) | | | |
| Powodzenie leczenia | 1 (9,1%) | 1 (25,0%) | 2 (13,3%) |
| Odpowiedź całkowita | 0 | 0 | 0 |
| Odpowiedź częściowa | 1 (9,1%) | 1 (25,0%) | 2 (13,3%) |
| Niepowodzenie leczenia† | 10 (90,9%) | 3 (75,0%) | 13 (86,7%) |
| Stabilizacja choroby | 6 (54,5%) | 1 (25,0%) | 7 (46,7%) |
| Progresja choroby | 1 (9,1%) | 0 | 1 (6,7%) |
| Zgon | 1 (9,1%) | 1 (25,0%) | 2 (13,3%) |
| Nie oceniono† | 2 (18,2%) | 1 (25,0%) | 3 (20,0%) |
| Odpowiedź na leczenie w ocenie DRC do dnia 84., n (%) | | | |
| Powodzenie leczenia | 1 (9,1%) | 1 (25,0%) | 2 (13,3%) |
| Odpowiedź całkowita | 1 (9,1%) | 0 | 1 (6,7%) |
| Odpowiedź częściowa | 0 | 1 (25,0%) | 1 (6,7%) |
| Niepowodzenie leczenia† | 10 (90,9%) | 3 (75,0%) | 13 (86,7%) |
| Stabilizacja choroby | 5 (45,5%) | 1 (25,0%) | 6 (40,0%) |
| Progresja choroby | 0 | 0 | 0 |
| Zgon | 3 (27,3%) | 1 (25,0%) | 4 (26,7%) |
| Nie oceniono† | 2 (18,2%) | 1 (25,0%) | 3 (20,0%) |
| Odpowiedź w ocenie DRC do dnia EOT, n (%) | | | |
| Powodzenie leczenia | 0 [^] | 2 (50,0%) | 2 (14,3%) [^] |
| Odpowiedź całkowita | 0 [^] | 0 | 0 [^] |
| Odpowiedź częściowa | 0 [^] | 2 (50,0%) | 2 (14,3%) [^] |
| Niepowodzenie leczenia† | 10 (100%) [^] | 2 (50,0%) | 12 (85,7%) [^] |
| Stabilizacja choroby | 4 (40,0%) [^] | 1 (25,0%) | 5 (35,7%) [^] |
| Progresja choroby | 6 (60,0%) [^] | 1 (25,0%) | 7 (50,0%) [^] |

* obliczono na podstawie danych zawartych w publikacji;

† przerwanie leczenia przed zaplanowanym momentem oceny;

Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

‡ w przypadku pacjentów z wyjściowymi dowodami radiologicznymi choroby i brakiem oceny radiologicznej w okresie obserwacji wynik leczenia uznawano za „niepowodzenie”;

^ jeden pacjent, który kontynuował terapię poza badaniem (terapia trwała dłużej niż czas trwania badania), został wykluczony z podstawy procentowania.

Ogółem do 42. dnia od momentu rozpoczęcia leczenia izawukonazolem wśród chorych z mieszanymi IFD powodzenie terapii uzyskano u 13,3% (n = 2) chorych, w tym u 9,1% (n = 1) chorych w podgrupie pacjentów ze współzakażeniem *Aspergillus*. Wszystkie odnotowane odpowiedzi były odpowiedziami częściowymi. Najczęściej obserwowano stabilizację choroby, tj. u 46,7% chorych ogółem (n = 7) i u 54,5% (n = 6) chorych ze współzakażeniem *Aspergillus*. Do progresji doszło u 6,7% chorych ogółem (n = 1) i u 9,1% (n = 1) chorych ze współzakażeniem *Aspergillus*. Zmarło 2 (13,3%) pacjentów

Do dnia 84. wśród chorych z mieszanymi IFD powodzenie terapii uzyskano u 13,3% (n = 2) chorych, w tym u 9,1% (n = 1) chorych w podgrupie pacjentów ze współzakażeniem *Aspergillus*. U jednego chorego stwierdzono odpowiedź całkowitą; pozostałe odnotowane odpowiedzi były odpowiedziami częściowymi. Najczęściej obserwowano stabilizację choroby, tj. u 40,0% chorych ogółem (n = 6) i u 45,5% (n = 5) chorych ze współzakażeniem *Aspergillus*. U żadnego chorego nie doszło do progresji choroby, zmarło 4 (26,7%) pacjentów.

Ocena odpowiedzi w dniu zakończenia leczenia (EOT) była możliwa u 14 na 15 włączonych pacjentów (1 pacjent kontynuował leczenie po zakończeniu badania). Powodzenie terapii uzyskano u 14,3% (n = 2) analizowanych chorych z mieszanymi IFD, ale u żadnego z chorych w podgrupie pacjentów ze współzakażeniem *Aspergillus*. Wszystkie odnotowane odpowiedzi były odpowiedziami częściowymi. Stabilizację choroby stwierdzono u 35,7% chorych (n = 5), w tym u 4 (40,0%) pacjentów ze współzakażeniem *Aspergillus*. Najczęściej w momencie EOT stwierdzano progresję choroby – u 50,0% (n = 7) chorych ogółem i 60,0% (n = 6) pacjentów ze współzakażeniem *Aspergillus*.

W rejestrze badań klinicznych *ClinicalTrials.gov* (NCT00634049) zidentyfikowano dodatkowo niezawarte w publikacji *Marty 2018* wyniki oceny poszczególnych komponentów odpowiedzi, w ocenie DRC i badacza (INV; ang. *investigator*). Dostępne dane zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 54. Powodzenie leczenia w ocenie DRC i INV – komponenty odpowiedzi, ISA, badanie VITAL – analiza w populacji chorych z mieszanymi IFD z udziałem aspergilozy i/lub mukormykozy.

| Okres obserwacji | Odpowiedź kliniczna | Odpowiedź mykologiczna | Odpowiedź radiologiczna |
|-------------------------------|---------------------|------------------------|-------------------------|
| Ocena DRC, %† (N = 15) | | | |
| Do dnia 42. | 42,9% | 13,3% | 7,1% |
| Do dnia 84. | 35,7% | 13,3% | 14,3% |

Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

| Okres obserwacji | Odpowiedź kliniczna | Odpowiedź mykologiczna | Odpowiedź radiologiczna |
|-------------------------------|---------------------|------------------------|-------------------------|
| W dniu EOT | 38,5% | 14,3% | 7,7% |
| Ocena INV, %† (N = 15) | | | |
| Do dnia 42. | 50,0% | 18,2% | 28,6% |
| Do dnia 84. | 35,7% | 33,3% | 7,1% |
| W dniu EOT | 42,9% | 25,0% | 14,3% |

† Wyniki były dostępne wyłącznie w postaci odsetków pacjentów (nie podano liczb pacjentów); z uwagi na małą podstawę procentowania (n = 15) w analizie własnej nie wyliczono liczb pacjentów, u których wystąpił dany wynik z podanych odsetków.

Wśród chorych z mieszaną IFD leczonych izawukonazolem w dniu zakończenia leczenia odpowiedź kliniczną, mykologiczną i radiologiczną w ocenie DRC uzyskano u, odpowiednio, 38,5%, 14,3% i 7,7% pacjentów. Ocena lokalna (badacza) wskazywała na ogół na wyższą skuteczność izawukonazolu w tej grupie chorych, niż ocena DRC.

8.4 Bezpieczeństwo

8.4.1 Zdarzenia niepożądane

Tabela zamieszczona poniżej prezentuje informacje na temat zdarzeń niepożądanych najczęściej odnotowywanych w próbie *VITAL* wśród chorych z mieszanymi IFD leczonych izawukonazolem. Badacze przedstawili informacje na temat zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły od momentu podania pierwszej dawki do 28 dnia po podaniu ostatniej dawki badanego leku (TEAEs, ang. *treatment-emergent adverse events*): ogółem, ciężkich, prowadzących do przerwania leczenia oraz najczęściej zgłaszanych (u ≥ 2 pacjentów w całej analizowanej populacji z mieszanymi IFD).

Tabela 55. Ocena bezpieczeństwa –TEAEs, ISA, badanie *VITAL* – analiza w populacji chorych z mieszanymi IFD z udziałem aspergilozy i/lub mukormykozy.

| TEAEs | Pacjenci z zakażeniem grzybem <i>Aspergillus</i> (N = 11) | Pacjenci bez zakażenia grzybem <i>Aspergillus</i> (N = 4) | Łącznie (N = 15) |
|---|---|---|------------------|
| Ogółem | 11 (100%) | 4 (100%) | 15 (100%) |
| Ciężkie TEAEs | 9 (81,9%) | 3 (75,0%) | 12 (80,0%) |
| Ciężkie TEAEs prawdopodobnie, możliwe lub odległe związane z leczeniem ISA | 4† (36,4%)* | 0 | 4† (26,7%)* |
| TEAEs prowadzące do przerwania leczenia ISA | 2 (18,2%) | 0 | 2 (13,3%) |
| Najczęściej występujące (u ≥2 pacjentów ogółem) TEAEs, wg preferowanego terminu MedDRA | | | |
| Ból głowy | 4 (36,4%) | 0 | 4 (26,7%) |
| Półpasiec | 3 (27,3%) | 1 (25,0%) | 4 (26,7%) |

Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

| TEAEs | Pacjenci z zakażeniem grzybem <i>Aspergillus</i> (N = 11) | Pacjenci bez zakażenia grzybem <i>Aspergillus</i> (N = 4) | Łącznie (N = 15) |
|------------------------------------|---|---|------------------|
| Hipoalbuminemia | 4 (36,4%) | 0 | 4 (26,7%) |
| Gorączka | 3 (27,3%) | 1 (25,0%) | 4 (26,7%) |
| Kaszel | 2 (18,2%) | 1 (25,0%) | 3 (20,0%) |
| Duszność | 2 (18,2%) | 1 (25,0%) | 3 (20,0%) |
| Nudności | 3 (27,3%) | 0 | 3 (20,0%) |
| Splątanie | 2 (18,2%) | 0 | 2 (13,3%) |
| Zaparcia | 1 (9,1%) | 1 (25,0%) | 2 (13,3%) |
| Zgon | 2 (18,2%) | 0 | 2 (13,3%) |
| Biegunka | 2 (18,2%) | 0 | 2 (13,3%) |
| Gorączka neutropeniczna | 2 (18,2%) | 0 | 2 (13,3%) |
| Uderzenia gorąca | 2 (18,2%) | 0 | 2 (13,3%) |
| Hiperglikemia | 1 (9,1%) | 1 (25,0%) | 2 (13,3%) |
| Hipokaliemia | 2 (18,2%) | 0 | 2 (13,3%) |
| Zapalenie płuc | 2 (18,2%) | 0 | 2 (13,3%) |
| Świąd | 2 (18,2%) | 0 | 2 (13,3%) |
| Tachykardia | 1 (9,1%) | 1 (25,0%) | 2 (13,3%) |
| Zakażenie górnych dróg oddechowych | 1 (9,1%) | 1 (25,0%) | 2 (13,3%) |
| Wymioty | 2 (18,2%) | 0 | 2 (13,3%) |

* obliczono na podstawie danych zawartych w publikacji;

† nawrót IFD (n = 1); stan splątania, omamy i ostra niewydolność nerek (n = 1); krwotok do siatkówki, krwotok do ciała szklanego, ostra niewydolność nerek (n = 1); mukormykoza (n = 1)

Co najmniej jedno zdarzenie niepożądane (TEAE) wystąpiło u wszystkich pacjentów z mieszanymi IFD leczonych izawukonazolem w badaniu *VITAL*. Ciężkie AEs zgłoszono w przypadku 80% chorych. U 13,3% pacjentów AEs doprowadziły do przerwania terapii ISA. W podgrupie chorych z zakażeniem *Aspergillus* ciężkie AEs wystąpiły u 81,9% pacjentów, a do przerwania leczenia z powodu AE doszło u 18,2%. Najczęściej zgłaszanymi AEs były ból głowy, półpasiec, hipoalbuminemia i gorączka; wszystkie wymienione zdarzenia wystąpiły u 4 pacjentów, tj. u 26,7% badanej próby chorych z mieszanymi IFD leczonych ISA.

9 Izawukonazol w leczeniu inwazyjnej aspergilozy i/lub mukormykozy – analizy *post-hoc* w łącznych populacjach badań *SECURE* i *VITAL*, w podgrupach zdefiniowanych wg umiejscowienia IFD

9.1 Izawukonazol w leczeniu inwazyjnej grzybicy zatok przynosowych – podgrupa chorych z łącznej populacji badań *SECURE* i *VITAL* (*Durand 2021*)

9.1.1 Opis metodyki włączonych badań

Kryteria włączenia do przeglądu systematycznego spełniło jedno pierwotne badanie przeprowadzone w populacji chorych z inwazyjną grzybicą zatok przynosowych (IFS; ang. *Invasive Fungal Sinusitis*), spośród których większość stanowili pacjenci z inwazyjną aspergilozą i/lub mukormykozą: *Durand 2021*. Badanie *Durand 2021* stanowiło analizę przeprowadzoną *post-hoc* w podgrupie pacjentów z IFS, retrospektywnie wyodrębnionej w łącznej populacji chorych włączonych do prospektywnych badań klinicznych *SECURE* (patrz rozdz.5) i *VITAL* (patrz rozdz.6). Analizę przeprowadzono bez udziału grupy kontrolnej (badanie jednoramienne). Oceniano wyłącznie skuteczność leczenia, w zakresie przeżycia całkowitego i odsetków odpowiedzi.

Kluczowe informacje dotyczące metodyki badania *Durand 2021* zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 56. Metodyka badania *Durand 2021*, oceniającego skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo izawukonazolu w populacji chorych z inwazyjną grzybicą zatok przynosowych.

| Badanie | Metodyka | Okres obserwacji | Liczebność grupy | Ocena jakości NICE | Klasyfikacja AOT-MIT | Liczba ośrodków | Sponsor |
|--|---|--|---|--------------------|----------------------|--|---|
| <i>Durand 2021</i> (analiza w podgrupie z łącznej populacji badań <i>SECURE</i> i <i>VITAL</i>) | Retrospektywne badanie jednoramienne, analiza <i>post-hoc</i> przeprowadzona w podgrupie wyodrębnionej z łącznej populacji dwóch prospektywnych badań klinicznych | 42 i 84 dni od rozpoczęcia leczenia; moment zakończenia leczenia (EOT, ang. <i>End Of Treatment</i>); mediana: 109 (zakres: 3–1229) dni | 50 (35 z badania <i>VITAL</i> i 15 z badania <i>SECURE</i>) <ul style="list-style-type: none"> w tym zakażenie grzybem <i>Aspergillus</i> i/lub <i>Mucorales</i>†: 44 (88%)* w tym pacjenci z opornością lub nietolerancją wcześniejszego systemowego leczenia p/grzybiczego: 17 (34%) | 6/8 | IID | <i>SECURE</i> : 102 <i>VITAL</i> : 34 | Nie podano informacji o źródłach finansowania analizy. Badania <i>SECURE</i> i <i>VITAL</i> były sponzorowane przez <i>Basilea Pharmaceutica International</i> i <i>Astellas Pharma Global Development</i> |

* obliczono na podstawie danych dostępnych w publikacji;

† autorzy publikacji źródłowej posługują się taksonem wyższego poziomu – *Mucormycetes* (*Mucoromycetes*); dla zachowania wewnętrznej spójności opisu w analizie własnej zachowano terminologię zastosowaną pierwotnie w stosunku do chorych z mukormykozą włączonych

Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

do badania *VITAL*, przez autorów publikacji *Marty 2016* i *Marty 2018* (w których mowa o chorych z zakażeniami grzybami z rzędu *Mucorales*);

[^] wszystkie ocenione punkty końcowe i okresy obserwacji były zgodne z predefiniowanymi w protokołach badań *SECURE* i *VITAL* i ich ocena była prospektywna, natomiast *post-hoc* zdefiniowano podgrupę pacjentów z IFS leczonych izawukonazolem.

Ocena jakości analizy *Durand 2021* w skali NICE została obniżona do 6 punktów (na 8) z uwagi na jej retrospektywny charakter i brak informacji o konsekwentnej rekrutacji pacjentów.

Z łącznej populacji badań *SECURE* i *VITAL* (patrz rozdz. 5 i 6) do przeglądu pod kątem spełnienia kryteriów włączenia do analizy *Durand 2021* zakwalifikowano 59 pacjentów, z czego 50 uwzględniono w analizie. Wśród 9 wykluczonych pacjentów 2 miało „możliwą” IFD, 5 – „możliwą” IFS, a 2 pozostałych wykluczono z powodu braku IFS. Wszyscy wykluczeni pacjenci posiadali dane dotyczące statusu przeżycia w dniu 84. i 6 z nich żyło w tym momencie obserwacji.

9.1.2 Charakterystyka włączonej populacji

9.1.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Selekcji pacjentów do analizy *Durand 2021* dokonano wśród pacjentów włączonych do badań *SECURE* i *VITAL*. Populacja badania *SECURE* obejmowała pacjentów inwazyjną aspergilozą, kwalifikowanych do leczenia I linii. Do badania *VITAL* kwalifikowano chorych z IA i uszkodzeniem nerek lub IFD spowodowanymi przez rzadko występujące gatunki grzybów strzępkowych, pleśni NOS, drożdży innych niż *Candida* i grzybów dymorficznych, w tym – chorych na mukormykozę, wymagających leczenia I linii lub ratunkowego. Do badania *SECURE* kwalifikowano chorych z IFD potwierdzoną, prawdopodobną lub możliwą, a do badania *VITAL* – dowiedzioną lub prawdopodobną (w przypadku IA – początkowo również możliwą, pod dodatkowymi warunkami); kategoryzacji IFD dokonywała niezależna komisja (DRC), w oparciu o kryteria EORTC/MSG z 2008 roku. Szczegółowo kryteria selekcji do w/w badań klinicznych opisano w rozdziałach 5.2.1 oraz 6.2.1.

Z łącznej populacji badań *SECURE* i *VITAL* do analizy *Durand 2021* wyselekcjonowano pacjentów spełniających dodatkowo następujące kryteria:

- pacjenci, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę izawukonazolu;
- pacjenci, u których co najmniej jednym umiejscowieniem IFD były zatoki;
- pacjenci z potwierdzoną lub prawdopodobną IFD, jednocześnie spełniający, w odniesieniu do zajęcia zatok przynosowych, kryteria EORTC/MSG co najmniej prawdopodobnej inwazyjnej grzybicy zatok przynosowych.

9.1.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

W tabeli poniżej przedstawiono najważniejsze kliniczne oraz demograficzne charakterystyki wyjściowe pacjentów uwzględnionych w analizie *Durand 2021*.

Tabela 57. Wyjściowe charakterystyki kliniczne i demograficzne chorych włączonych do badania *Durand 2021* – chorzy z inwazyjną grzybicą zatok przynosowych.

| Charakterystyka | ISA (N = 50) | |
|---|---------------------------------------|----------|
| Wyjściowa populacja, n (%) | | |
| VITAL | 35 (70%) | |
| SECURE | 15 (30%) | |
| Charakterystyki demograficzne | | |
| Mediana wieku (zakres) [lata] | 53,5 (18–92) | |
| Mężczyźni, n (%) | 34 (68%) | |
| Region: Ameryka Płn., Europa Zach. lub Australia, n (%) | 23 (46%) | |
| Kategoria rozpoznania IFD, n (%) | | |
| Potwierdzona IFD | 34 (68%) | |
| Prawdopodobna IFD | 16 (32%) | |
| Linia leczenia IFD, n (%) | | |
| Leczenie I linii | 33 (66%) | |
| Ogółem | 17 (34%) | |
| Leczenie ratunkowe | Oporność na wcześniejsze leczenie | 15 (30%) |
| | Nietolerancja wcześniejszego leczenia | 2 (4%) |
| Choroba/stan podstawowy, n (%) | | |
| Zaburzenia odporności | 39 (78%) | |
| Złośliwy nowotwór hematologiczny | 30 (60%) | |
| Inne zaburzenie hematologiczne | 5 (10%) | |
| Aktywny nowotwór złośliwy | 23 (46%) | |
| Allogeniczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych | 7 (14%) | |
| Przeszczepienie narządu litego | 1 (2%) | |
| Kortykosteroidy (przewlekłe) | 7 (14%) | |
| Stosowanie leków immunosupresyjnych wpływających na komórki T | 13 (26%) | |
| Neutropenia | 22 (44%) | |
| Cukrzyca oraz ≥ 1 z powyższych | 6 (12%) | |
| Brak zaburzeń odporności | 11 (22%) | |

Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

| Charakterystyka | ISA (N = 50) |
|--|--------------|
| Wyłącznie cukrzyca | 6 (12%) |
| Brak czynników ryzyka [^] | 5 (10%) |
| Umiejscowienie IFD, n (%) | |
| Rozsiana IFD ^{^^} | 17 (34%) |
| Zlokalizowana IFD | 33 (66%) |
| Zajęcia gałki ocznej lub oczodołu | 20 (40%) |
| Zajęcie OUN | 13 (26%) |
| Brak zajęcia OUN | 37 (74%) |
| Wyłącznie zajęcia zatok przynosowych lub zatok i kości | 15 (30%) |
| Patogen, n (%) | |
| <i>Aspergillus</i> | 21 (42%) |
| <i>Mucorales</i> | 17 (34%) |
| <i>Aspergillus + Fusarium</i> lub <i>Verticillium</i> | 2 (4%) |
| <i>Mucorales + Aspergillus</i> | 4 (8%) |
| Inny grzyb pleśniowy | 4 (8%) |
| Grzyb pleśniowy niezidentyfikowany | 2 (4%) |

[^] w tej grupie odnotowano następujące stany mogące stanowić podłoże rozwoju IFD: podeszły wiek (81 i 84; n = 2), talasemia (n = 1), przewlekłe zapalenie zatok (n = 1); brak (n = 1);

^{^^} w każdym przypadku – dolne drogi oddechowe; określenie „rozsiana IFD” odnosi się do zajęcia ≥ 2 niesąsiadujących miejsc anatomicznych; „zlokalizowana IFD” – IFD okolicy zatok przynosowych z lub bez zajęcia okolic przyległych (gałka oczna lub oczodół, kość, skóra wokół oczodołu lub policzka, gardło lub okolica mózgu przylegająca do zajętych zatok).

Próba uwzględniona w badaniu *Durand 2021* obejmowała 50 pacjentów z IFD zatok przynosowych, w większości przypadków (68%) „potwierdzoną”. Najczęściej stwierdzanym patogenem był grzyb z rodzaju *Aspergillus* lub z rzędu *Mucorales* (łącznie 88% pacjentów było zakażonych co najmniej jednym z wymienionych grzybów). Dominującą IFD była wyłączna inwazyjną aspergiloza (42%), a w drugiej kolejności – wyłączna mukormykoza (34%).

Mediana wieku w badanej próbie wynosiła 53,5 roku. Wśród pacjentów większość (68%) stanowili mężczyźni. Najczęściej wskazywanym czynnikiem ryzyka rozwoju IFD były zaburzenia odporności (78%), obecność złośliwego nowotworu hematologicznego (60%) oraz aktywny nowotwór złośliwy (46%) i neutropenia (44%). W większości przypadków IFS miała charakter zlokalizowany (66%), bez zajęcia OUN (74%).

Większość osób zakwalifikowanych do analizy *Durand 2021* pochodziła z populacji badania *VITAL* (70%), z przewagą pacjentów zakwalifikowanych do leczenia I linii (66%). Wśród 17 analizowanych chorych

Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

wymagających leczenia ratunkowego 15 pacjentów wykazywało oporność na uprzednio zastosowane systemowe terapie przeciwgrzybicze (30% próby), a pozostałych 2 – nietolerancję wcześniejszego leczenia (4% próby).

9.1.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

Wszyscy pacjenci uwzględnieni w analizie *Durand 2021* zostali poddani leczeniu izawukonazolem w ramach badania klinicznego *SECURE* lub *VITAL*, zgodnie ze schematami scharakteryzowanymi w rozdz. 5.3 i 6.3. Docelowy czas trwania leczenia izawukonazolem w ramach protokołu badania wynosił 84 dni w badaniu *SECURE* i 180 dni w badaniu *VITAL* (z możliwością przedłużenia > 180 dni w przypadku oczekiwanych korzyści z dalszego leczenia).

W analizowanej próbie chorych z IFS mediana czasu leczenia izawukonazolem wyniosła 82,5 dnia (zakres: 2–882 dni). Mediana czasu leczenia, jak i okresu obserwacji, była dłuższa w podgrupie chorych otrzymujących ISA jako leczenie ratunkowe, niż u pacjentów leczonych w I linii; odpowiednio 141 vs 78 dni i 206 vs 107 dni. Zbliżone pomiędzy tymi grupami były natomiast odsetki pacjentów leczonych ISA powyżej miesiąca (ok. 70%). Szczegółowo dane dotyczące czasu leczenia i medialnych okresów obserwacji w całej analizowanej próbie, jak i w wyróżnionych podgrupach, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 58. Opis interwencji w badaniu *Durand 2021* – chorzy z inwazyjną grzybicą zatok przynosowych.

| Parametr | Pacjenci leczeni w I linii (N = 33) | Pacjenci po oporności lub nietolerancji wcześniejszego leczenia (N = 17) | Ogółem (N = 50) |
|---|--|---|--------------------|
| Czas leczenia ISA, mediana (zakres) [dni] | 78 (2–882) | 141 (6–544) | 82,5 (2–882) |
| Leczenie ISA ≥ 1 miesiąca, n (%) | 24 (73%) | 12 (71%*) | 36 (72%*) |
| Leczenie ISA < 5 dni, n (%) | bd. | bd. | 5 (10%*) |
| Okres obserwacji, mediana (zakres) [dni] | 107 (3–882) | 206 (14–1229) | 109 (3–1229) |

Na 50 chorych włączonych do analizy u 29 dokonano, przed lub po włączeniu do badania klinicznego, rozległego chirurgicznego opracowania zatoki lub przeprowadzono inną procedurę chirurgiczną w ramach leczenia IFS (w tym 3 wyłuszczenia gałki ocznej).

W podgrupie 17 pacjentów otrzymujących ISA jako leczenie ratunkowe, przed włączeniem do badania klinicznego chorzy otrzymywali standardowe leczenie przeciwgrzybicze przez czas o medianie 17 dni

(zakres: 6–373), z uwzględnieniem amfoterycyny B (w postaci konwencjonalnej lub liposomalnej; u wszystkich pacjentów) z lub bez dodatkowo pozakonazolu, worykonazolu lub echinokandyny.

9.1.4 Skuteczność kliniczna

W analizie *Durand 2021* ocenie poddano przeżycie całkowite pacjentów do dnia 42. i 84. oraz odpowiedź kliniczną i odpowiedź ogółem (powodzenie leczenia) w ocenie DRC do dnia 42. i 84. oraz w momencie zakończenia leczenia (EOT).

Ocena w/w punktów końcowych była prowadzona w sposób prospektywny w ramach badań klinicznych *SECURE* i *VITAL* (przy czym w analizie *Durand 2021* zamiast „śmiertelności całkowitej” podawano „przeżycie całkowite” – na podstawie tych samych danych dotyczących statusu przeżycia). Definicje wymienionych punktów końcowych, zgodnie z protokołami badań *SECURE* i *VITAL*, podano w rozdziałach 5.4 i 6.4.

9.1.4.1 Przeżycie całkowite

W kolejnej tabeli zaprezentowano wyniki analizy *Durand 2021* w zakresie przeżycia całkowitego (OS; ang. *overall survival*), tj. odsetków pacjentów leczonych izawukonazolem, którzy przeżyli do dnia 42. lub 84. Wyniki oceny OS zaprezentowano zarówno dla całej analizowanej populacji chorych z IFS, jak i w podgrupach wyróżnionych względem wyjściowych charakterystyk demograficznych i klinicznych.

Tabela 59. Przeżycie całkowite do dnia 42. i 84., ISA, badanie *Durand 2021* – chorzy z inwazyjną grzybicą zatok przynosowych.

| Populacja | N | OS w dniu 42., n (%) [^] | OS w dniu 84., n (%) [^] |
|--|----|--------------------------------------|--------------------------------------|
| Ogółem | 50 | 41 (82%) | 35 (70%) |
| Wyjściowa populacja | | | |
| <i>VITAL</i> | 35 | 26 (74%) | 23 (66%) |
| <i>SECURE</i> | 15 | 15 (100%) | 12 (80%) |
| Płeć | | | |
| Mężczyźni | 34 | 27 (79%) | 26 (76%) |
| Kobiety | 16 | 14 (88%) | 9 (56%) |
| Region geograficzny | | | |
| Ameryka Płn., Europa Zach. lub Australia | 23 | 19 (83%) | 16 (70%) |
| Inne | 27 | 22 (81%) | 19 (70%) |

Cresamba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

| Populacja | N | OS w dniu 42., n (%)^ | OS w dniu 84., n (%)^ |
|---|---------------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Kategoria rozpoznania IFD | | | |
| Potwierdzona IFD | 34 | 27 (79%) | 24 (71%) |
| Prawdopodobna IFD | 16 | 14 (88%) | 11 (69%) |
| Linia leczenia IFD | | | |
| Leczenie I linii | 33 | 28 (85%) | 24 (73%) |
| Ogółem | 17 | 13 (76%) | 11 (65%) |
| Leczenie ratunkowe | Oporność na wcześniejsze leczenie | 15 | 11 (73%) |
| | Nietolerancja wcześniejszego leczenia | 2 | 2 (100%) |
| Choroba/stan podstawowy | | | |
| Zaburzenia odporności | 39 | 31 (79%) | 25 (64%) |
| Złośliwy nowotwór hematologiczny | 30 | 22 (73%) | 17 (57%) |
| Inne zaburzenie hematologiczne | 5 | 5 (100%) | 4 (80%) |
| Aktywny nowotwór złośliwy | 23 | 16 (70%) | 12 (52%) |
| Allogeniczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych | 7 | 4 (57%) | 3 (43%) |
| Przeszczepienie narządu litego | 1 | 1 (100%) | 1 (100%) |
| Kortykosteroidy (przewlekłe) | 7 | 7 (100%) | 7 (100%) |
| Stosowanie leków immunosupresyjnych wpływających na komórki T | 13 | 10 (77%) | 7 (54%) |
| Neutropenia | 22 | 17 (77%) | 13 (59%) |
| Cukrzyca oraz ≥ 1 z powyższych | 6 | 5 (83%) | 2 (33%) |
| Brak zaburzeń odporności | 11 | 10 (91%) | 10 (91%) |
| Wyłącznie cukrzyca | 6 | 5 (83%) | 5 (83%) |
| Brak czynników ryzyka^ | 5 | 5 (100%) | 5 (100%) |
| Umiejscowienie IFD | | | |
| Rozsiana IFD^^ | 17 | 12 (71%) | 10 (59%) |
| Zlokalizowana IFD | 33 | 29 (88%) | 25 (76%) |
| Zajęcia gałki ocznej lub oczodołu | 20 | 16 (80%) | 14 (70%) |
| Zajęcie OUN | 13 | 9 (69%) | 6 (46%) |
| Brak zajęcia OUN | 37 | 32 (86%) | 29 (78%) |
| Wyłącznie zajęcia zatok przynosowych lub zatok i kości | 15 | 14 (93%) | 13 (87%) |
| Patogen | | | |

Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

| Populacja | N | OS w dniu 42., n (%) [^] | OS w dniu 84., n (%) [^] |
|---|----|--------------------------------------|--------------------------------------|
| <i>Aspergillus</i> | 21 | 20 (95%) | 18 (86%) |
| <i>Mucorales</i> | 17 | 10 (59%) | 9 (53%) |
| <i>Aspergillus + Fusarium</i> lub <i>Verticillium</i> | 2 | 2 (100%) | 1 (50%) |
| <i>Mucorales + Aspergillus</i> | 4 | 3 (75%) | 3 (75%) |
| Inny grzyb pleśniowy | 4 | 4 (100%) | 3 (75%) |
| Grzyb pleśniowy niezidentyfikowany | 2 | 2 (100%) | 1 (50%) |

[^] 2 pacjentów, którzy żyli w dniach 35. lub 36. ale o nieznanym statusie przeżycia w dniu 42. uwzględniano jako nieżyjących; 1 pacjent zmarł w dniu 84. i został uwzględniony jako nieżyjący w analizie OS do dnia 84; 3 pacjentów zmarło w pierwszym tygodniu udziału w badaniu.

Na 15 zgonów odnotowanych 84-dniowym w okresie obserwacji, 11 zostało przypisanych przez DRC inwazyjnemu zakażeniu grzybiczemu; 1 pacjent zmarł z resztkową lub trwającą IFD, w przypadku 2 chorych zgon nastąpił przypuszczalnie (ostatnia obserwacja przed dniem 42.), a 1 zgon nie był związany z IFD.

W całej analizowanej populacji chorych z IFS przeżycie całkowite wyniosło 82% do 42. dnia od rozpoczęcia leczenia ISA i 70% do 84. dnia od rozpoczęcia leczenia ISA. W podgrupie chorych z IFS **opornych lub nietolerujących wcześniejszego systemowego leczenia przeciwgrzybiczego** wskaźnik OS był niższy niż u chorych leczonych w I linii i wyniósł 76% i 65%, odpowiednio w dniach 42. i 84.

U chorych z IFD spowodowaną wyłącznie zakażeniem grzybem z rodzaju *Aspergillus* OS w dniach 42. i 84. wyniosło 95% i 86% i było wyższe niż u chorych z wyłącznym zakażeniem grzybem z grupy *Mucorales* – odpowiednio 59% i 53%. Liczebność podgrup z mieszanymi IFD była bardzo niewielka. Na 4 pacjentów z mieszanym zakażeniem *Mucorales + Aspergillus* do dnia 42. i 84. przeżyło 3 chorych (75%). Na 2 pacjentów z mieszanym zakażeniem *Aspergillus + Fusarium* lub *Verticillium* do dnia 42. i 84. przeżyło, odpowiednio, 2 (100%) i 1 (50%) pacjent.

Wskaźniki OS do dnia 84. były ponadto wyższe w przypadku chorych płci męskiej (vs żeńskiej), chorych bez zaburzeń odporności (w porównaniu z chorymi z zaburzoną odpornością), z u chorych bez zajęcia OUN (w porównaniu z pacjentami z zajęciem OUN), u pacjentów z cukrzycą jako jedynym czynnikiem ryzyka w porównaniu do chorych ze złośliwym nowotworem hematologicznym oraz u chorych ze zlokalizowaną vs rozsianą IFD.

Spośród 35 pacjentów, którzy przeżyli dłużej niż 84 dnia od rozpoczęcia leczenia, 31 było obserwowanych w dłuższym horyzoncie czasowym (mediana: 232 dni; zakres: 90–1229 dni); w tym czasie

odnotowano w tej grupie chorych 6 dodatkowych zgonów (w zakresie czasu od 96 do 517 dni od rozpoczęcia leczenia).

9.1.4.2 Odpowiedź na leczenie

W publikacji *Durand 2021* wyniki dotyczące oceny odpowiedzi (ocena DRC) raportowano w ograniczonym zakresie – najpełniej podano wyniki oceny odpowiedzi klinicznej w dniu 84, częściowo także w momencie EOT, z podziałem na podgrupy leczone ratunkowo i w I linii oraz, dla całej analizowanej próby – odsetki chorych, u których uzyskano odpowiedź lub stabilizację choroby ogółem.

W tabeli poniżej zebrano dostępne dane dotyczące wyników odpowiedzi w analizowanej próbie chorych z IFS.

Tabela 60. Powodzenie leczenia, poszczególne kategorie i komponenty odpowiedzi na leczenie, ISA, badanie *Durand 2021* – chorzy z inwazyjną grzybicą zatok przynosowych.

| Punkt końcowy / kategoria odpowiedzi | Pacjenci leczeni w I linii (N = 33) | Pacjenci po oporności lub nietolerancji wcześniejszego leczenia (N = 17) | Ogółem (N = 50) |
|--|--|---|--------------------|
| Odpowiedź na leczenie ogółem w ocenie DRC | | | |
| Do dnia EOT^A, n (%) | | | |
| Powodzenie leczenia | bd. | bd. | 15/47 (31,9%*) |
| Odpowiedź całkowita | bd. | bd. | bd. |
| Odpowiedź częściowa | bd. | bd. | bd. |
| Stabilizacja choroby | bd. | bd. | 14 (29,8%*) |
| Progresja choroby | bd. | bd. | bd. |
| Odpowiedź kliniczna w ocenie DRC | | | |
| Do dnia 84., n (%) | | | |
| Powodzenie leczenia | 15 (45,5%*) | 7 (41,2%*) | 22 (44,0%*) |
| Odpowiedź całkowita | 9 (27,3%*) | 5 (29,4%*) | 14 (28,0%*) |
| Odpowiedź częściowa | 6 (18,2%*) | 2 (11,8%*) | 8 (16,0%*) |
| Stabilizacja choroby lub progresja | 5 (15,2%*) | 1 (5,9%*) | 6 (12,0%*) |
| Zgon | 9 (27,3%*) | 6 (35,3%*) | 15 (30,0%*) |
| Brak danych | 4 [†] (12,1%*) | 3 ^{††} (17,6%*) | 7 (14,0%*) |

| Punkt końcowy / kategoria odpowiedzi | Pacjenci leczeni w I linii (N = 33) | Pacjenci po oporności lub nietolerancji wcześniejszego leczenia (N = 17) | Ogółem (N = 50) |
|---|--|---|--------------------|
| Do dnia EOT[^], n (%) | | | |
| Powodzenie leczenia | 19/31 (61,3*%) | 8/14 (57,1*%) | 27/45 (60,0*%) |
| Odpowiedź całkowita | bd. | bd. | 18/45 (40,0*%) |
| Odpowiedź częściowa | bd. | bd. | 9/45 (20,0*%) |
| Stabilizacja choroby | bd. | bd. | bd. |
| Progresja choroby | bd. | bd. | bd. |
| Odpowiedź radiologiczna w ocenie DRC | | | |
| Do dnia EOT[^], n (%) | | | |
| Powodzenie leczenia | bd. | bd. | 10/bd. |
| Niepowodzenie leczenia | bd. | bd. | 24/bd. |
| Brak wyników obrazowania | bd. | bd. | 16/bd. |

* obliczono na podstawie danych zawartych w publikacji;

[^] pacjenci, u których nie przeprowadzono oceny odpowiedzi w momencie EOT otrzymali wydłużone leczenie ISA (159–882 dni) i żyli w długoterminowym okresie obserwacji (206–1229 dni);

[†] wśród 4 pacjentów, w przypadku których raportowano brak danych w zakresie wyniku oceny odpowiedzi klinicznej w dniu 84. odnotowano następujące wyniki oceny odpowiedzi ogółem: powodzenie leczenia (n = 1), stabilizacja choroby (n = 1), brak oceny (n = 2);

^{††} wśród 3 pacjentów, w przypadku których raportowano brak danych w zakresie wyniku oceny odpowiedzi klinicznej w dniu 84. odnotowano następujące wyniki oceny odpowiedzi ogółem: odpowiedź częściowa (n = 1), choroba stabilna (n = 1), brak oceny (n = 1).

W dniu zakończenia leczenia powodzenie leczenia (ocena u 47 pacjentów), zdefiniowane jako uzyskanie odpowiedzi całkowitej lub częściowej, stwierdzono u 31,9% (n = 15) analizowanych chorych z IFS leczonych izawukonazolem; u dodatkowych 29,8% chorych (n = 14) obserwowano stabilizację choroby. Pacjenci, u których nie przeprowadzono oceny odpowiedzi w momencie EOT otrzymali wydłużone leczenie ISA (159–882 dni) i żyli w długoterminowym okresie obserwacji (206–1229 dni).

Odpowiedź kliniczną (całkowitą lub częściową) do dnia 84. i w dniu EOT (ocena u 45 pacjentów) uzyskano u, odpowiednio, 44,0% (n = 22) i 60,0% (n = 27) chorych z IFS ogółem; u 41,2% (n = 7) i 57,1% (n = 8) chorych **w grupie z opornością/nietolerancją wcześniejszego leczenia** oraz u 45,5% (n = 15) i 61,3% (n = 19) pacjentów leczonych w I linii.

Odpowiedź radiologiczną w dniu EOT stwierdzono u 10 pacjentów, przy czym u 16 nie były dostępne wyniki badań obrazowych przeprowadzonych w okresie obserwacji. Autorzy badania zaznaczają, że w leczeniu IFD poprawa radiologiczna jest często opóźniona w stosunku do poprawy klinicznej, co rzutuje negatywnie na wyniki oceny odpowiedzi ogółem (z uwagi na pogorszone wyniki oceny komponentu radiologicznego odpowiedzi).

Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

9.2 Izawukonazol w leczeniu inwazyjnej grzybicy z zajęciem ośrodkowego układu nerwowego – podgrupa chorych z łącznej populacji badań *SECURE* i *VITAL* oraz programu indywidualnego dostępu do leku (*Schwartz 2020*)

9.2.1 Opis metodyki włączonych badań

Kryteria włączenia do przeglądu systematycznego spełniło jedno pierwotne badanie przeprowadzone w populacji chorych z inwazyjną grzybicą z zajęciem ośrodkowego układu nerwowego (CNS IFD; ang. *invasive fungal diseases with central nervous system involvement*), spośród których większość stanowili pacjenci z inwazyjną aspergillozą i/lub mukormykozą: *Schwartz 2020*. Badanie *Schwartz 2020* stanowiło analizę przeprowadzoną *post-hoc* w podgrupie pacjentów z CNS IFD, retrospektywnie wyodrębnionej w łącznej populacji chorych włączonych do prospektywnych badań klinicznych *SECURE* i *VITAL* oraz populacji chorych uczestniczących w programie kontrolowanego, przedrejestracyjnego dostępu do leku (NPP; ang. *named-patient program*). Badania kliniczne *SECURE* i *VITAL* zostały włączone do analizy i scharakteryzowane w poprzednich rozdziałach (patrz rozdz. 5 i 6), natomiast publikacja z wyniki pacjentów leczonych izawukonazolem w ramach NPP nie zostały odrębnie opublikowane.

Analizę przeprowadzono bez udziału grupy kontrolnej (badanie jednoramienne). Oceniano wyłącznie skuteczność leczenia, w zakresie przeżycia całkowitego i odsetków odpowiedzi.

Kluczowe informacje dotyczące metodyki badania *Schwartz 2020* zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 61. Metodyka badania *Schwartz 2020*, oceniającego skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo izawukonazolu w populacji chorych z CNS IFD.

| Badanie | Metodyka | Okres obserwacji | Liczebność grupy | Ocena jakości NICE | Klasyfikacja AOT-MiT | Liczba ośrodków | Sponsor |
|--|--|---|---|--------------------|----------------------|--|--|
| <i>Schwartz 2020</i> (analiza w podgrupie z łącznej populacji badań <i>SECURE</i> i <i>VITAL</i> oraz populacji chorych leczonej w ramach NPP) | Retrospektywne badanie jednoramienne, analiza <i>post-hoc</i> przeprowadzona w podgrupie wyodrębnionej z łącznej populacji dwóch prospektywnych badań klinicznych i programu | 42 i 84 dni od rozpoczęcia leczenia; moment zakończenia leczenia (EOT, ang. <i>End Of Treatment</i>) | 36 (23 – badanie <i>VITAL</i> , 4 – badanie <i>SECURE</i> , 9 – NPP) <ul style="list-style-type: none"> w tym zakażenie grzybem <i>Aspergillus</i> i/lub <i>Mucorales</i>: 22 (61,1%*†) w tym pacjenci z opornością lub nietolerancją wcześniejszego systemowego leczenia p/grzybiczego: 16 (44,4%) | 6/8 | IID | <i>SECURE</i> : 102 <i>VITAL</i> : 34 NPP: bd. | <i>Basilea Pharmaceutica International</i> |

| Badanie | Metodyka | Okres obserwacji | Liczebność grupy | Ocena jakości NICE | Klasyfikacja AOT-MIT | Liczba ośrodków | Sponsor |
|---------|----------|------------------|------------------|--------------------|----------------------|-----------------|---------|
|---------|----------|------------------|------------------|--------------------|----------------------|-----------------|---------|

kontrolowanego dostępu (NPP)

* obliczono na podstawie danych dostępnych w publikacji;

^ wszystkie ocenione punkty końcowe i okresy obserwacji były zgodne z predefiniowanymi w protokołach badań *SECURE* i *VITAL* i ich ocena w ramach badań klinicznych była prospektywna, natomiast *post-hoc* zdefiniowano podgrupę pacjentów z CNS IFD leczonych izawukonazolem;

† w źródłowej publikacji podano informacje o patogenezie dla 35 na 36 analizowanych pacjentów; odsetek chorych z IA lub mukormykozą obliczono względem całej uwzględnionej próby (N = 36).

Ocena jakości analizy *Durand 2021* w skali NICE została obniżona do 6 punktów (na 8) z uwagi na jej retrospektywny charakter i brak informacji o konsekwentnej rekrutacji pacjentów.

Z łącznej populacji badań *SECURE* i *VITAL* (patrz rozdz. 5 i 6) oraz NPP kryteria włączenia do analizy *Schwartz 2020* spełniło 36 chorych, w większości (n = 27; 75,0%) leczonych w ramach wymienionych badań klinicznych. Nie podano szczegółowych informacji dotyczących pacjentów wykluczonych z tej analizy.

9.2.2 Charakterystyka włączonej populacji

9.2.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Selekcji pacjentów do analizy *Durand 2021* dokonano wśród pacjentów włączonych do badań *SECURE* i *VITAL* oraz pacjentów leczonych w ramach programu kontrolowanego, przedrejestracyjnego dostępu do leku (NPP). Populacja badania *SECURE* obejmowała pacjentów inwazyjną aspergilozą, kwalifikowanych do leczenia I linii. Do badania *VITAL* kwalifikowano chorych z IA i uszkodzeniem nerek lub IFD spowodowanymi przez rzadko występujące gatunki grzybów strzępkowych, pleśni NOS, drożdży innych niż *Candida* i grzybów dymorficznych, w tym – chorych na mukormykozę, wymagających leczenia I linii lub ratunkowego. Do badania *SECURE* kwalifikowano chorych z IFD potwierdzoną, prawdopodobną lub możliwą, a do badania *VITAL* – dowiedzioną lub prawdopodobną (w przypadku IA – początkowo również możliwą, pod dodatkowymi warunkami); kategoryzacji IFD dokonywała niezależna komisja (DRC), w oparciu o kryteria EORTC/MSG z 2008 roku. Szczegółowo kryteria selekcji do w/w badań klinicznych opisano w rozdziałach 5.2.1 oraz 6.2.1. Zarówno z badań klinicznych, jak i z NPP wykluczano chorych z zakażeniem grzybami *Candida*. Do badań klinicznych kwalifikowano wyłącznie dorosłych pacjentów, natomiast do NPP – również dzieci. Kryteria kwalifikacji pacjentów do leczenia w ramach NPP nie zostały bardziej szczegółowo określone w źródłowej publikacji.

Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

Z łącznej populacji badań *SECURE* i *VITAL* oraz NPP do analizy *Schwartz 2020* wyselekcjonowano pacjentów z inwazyjną grzybicą z zajęciem ośrodkowego układu nerwowego (CNS IFD). Rozsianą IFD lub CNS IFD uznawano za potwierdzoną na podstawie wyników badania histopatologicznego lub posiewu z miejsc jałowych z uwzględnieniem płynu mózgowo-rdzeniowego, aspiracji cienkoigłowej mózgu lub biopsji mózgu, zgodnie z kryteriami EORTC/MSG z 2008 roku. Do badań klinicznych kwalifikowano również pacjentów z prawdopodobną IFD. W przypadkach prawdopodobnej rozsianej IFD za dowód zajęcia OUN uznawano potwierdzenie w badaniach obrazowych OUN (MRI lub TK), w połączeniu z dodatnim wynikiem badania mykologicznego (bezpośredniego lub pośredniego) z innego miejsca anatomicznego (krew, zatoka, dolne drogi oddechowe).

9.2.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

W tabeli poniżej przedstawiono najważniejsze kliniczne oraz demograficzne charakterystyki wyjściowe pacjentów uwzględnionych w analizie *Schwartz 2020*.

Tabela 62. Wyjściowe charakterystyki kliniczne i demograficzne chorych włączonych do badania *Schwartz 2020* – chorzy z CNS IFD.

| Charakterystyka | | ISA (N = 36) |
|---|---------------------------------------|--------------|
| Wyjściowa populacja, n (%) | | |
| VITAL | | 23 (63,9%*) |
| SECURE | | 4 (11,1%*) |
| NPP | | 9 (25,0%*) |
| Charakterystyki demograficzne | | |
| Mediana wieku (zakres) [lata] | | 51 (3–82%) |
| Wiek < 18 lat, n (%) | | 3 (8,3%) |
| Mężczyźni, n (%) | | 21 (58,3%) |
| Kategoria rozpoznania IFD, n (%) | | |
| Potwierdzona IFD | | 33 (91,7%) |
| Prawdopodobna IFD | | 3 (8,3%) |
| Linia leczenia IFD, n (%) | | |
| Leczenie I linii | | 20 (55,6%) |
| Ogółem | | 16 (44,4%*) |
| Leczenie ratunkowe | Oporność na wcześniejsze leczenie | 11 (30,6%) |
| | Nietolerancja wcześniejszego leczenia | 2 (5,6%) |

Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

| Charakterystyka | ISA (N = 36) |
|--|-----------------------|
| Oporność i nietolerancja wcześniejszego leczenia | 3 (8,3%) |
| Choroba/stan podstawowy, n (%) | |
| Złośliwy nowotwór hematologiczny | 17 (47,2%) |
| Allogeniczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych | 5 (13,9%) |
| Kortykosteroidy | 9 (25,0%) |
| Neutropenia | 9 (25,0%) |
| Cukrzyca | 5 (13,9%) |
| Przeszczepienie narządu litego | 3 (8,3%) |
| Uraz drążący | 2 (5,6%) |
| Inne | 4 (11,1%) |
| Brak czynników ryzyka | 5 (13,9%) |
| Umiejscowienie IFD (poza OUN), n (%) | |
| Zajęcie dolnych dróg oddechowych | 12 (33,3%) |
| Patogen, n (%) | |
| Gatunki <i>Aspergillus</i> | 8 (22,2%) |
| Gatunki <i>Cryptococcus</i> | 5 (13,9%) |
| Grzyby dymorficzne | 2 (5,6%) |
| <i>Mucorales</i> | 11 (30,6%) |
| Zakażenie mieszane [^] | 3 [^] (8,3%) |
| Inne grzyby pleśniowe | 6 (16,7%) |

[^] w tym u 3 chorych z udziałem *Aspergillus*, z czego u 1 pacjenta współzakażenie *Mucorales*.

Próba uwzględniona w badaniu *Schwartz 2020* obejmowała 36 pacjentów z IFD z zajęciem ośrodkowego układu nerwowego, w zdecydowanej większości przypadków (91,7%) „potwierdzoną”. Najczęściej stwierdzanym patogenem był grzyb z rodzaju *Aspergillus* lub z klasy *Mucorales* (łącznie 61,1% pacjentów było zakażonych co najmniej jednym z wymienionych grzybów). Dominującą IFD była mukormykoza (30,6%), a w drugiej kolejności – inwazyjna aspergiloza (22,2%) [w obu przypadkach – bez współzakażenia innym patogenem].

Mediana wieku w badanej próbie wynosiła 51 lat; uwzględniono 3 (8,3%) pacjentów pediatrycznych, leczonych w ramach NPP. Wśród pacjentów większość (58,3%) stanowili mężczyźni. Najczęściej wskazywanym czynnikiem ryzyka rozwoju IFD był złośliwy nowotwór hematologiczny (47,2%), a następnie – stosowanie kortykosteroidów (25,0%) i neutropenia (25,0%). Zajęcie dolnych dróg oddechowych stwierdzono wyjściowo w przypadku 33,3% analizowanych pacjentów.

Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

Większość osób zakwalifikowanych do analizy *Durand 2021* pochodziła z populacji badania *VITAL* (63,9%), z nieznaczną przewagą pacjentów zakwalifikowanych do leczenia I linii (55,6%). Wśród 16 analizowanych chorych wymagających leczenia ratunkowego 11 pacjentów (30,6% próby) wykazywało oporność na uprzednio zastosowane systemowe terapie przeciwgrzybicze, 2 (5,6% próby) – nietolerancję wcześniejszego leczenia, a 3 pozostałych (8,3% próby) – zarówno oporność, jak i nietolerancję uprzednio podejmowanego leczenia.

9.2.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

Pacjenci, którzy zostali poddani leczeniu izawukonazolem w ramach badania klinicznego *SECURE* lub *VITAL*, otrzymywali leczenie zgodnie ze schematami scharakteryzowanymi w rozdz. 5.3 i 6.3. Także w przypadku dorosłych pacjentów leczonych w ramach NPP dawkowanie izawukonazolu było zgodne z zaleceniami ChPL. W przypadku pacjentów pediatrycznych dawki były zróżnicowane, dostosowywane tak, aby uzyskać docelowe stężenie leku w osoczu (2000–4000 ng/ml, tj. przybliżone średnie stężenie obserwowane przed podaniem kolejnej dawki u dorosłych pacjentów w badaniach III fazy).

W analizowanej próbie chorych z CNS IFD mediana czasu trwania leczenia izawukonazolem wynosiła 103,5 dnia (zakres: 2–882 dni). Drogę podania ISA zmieniano na doustną po okresie leczenia dożylnego o medianie 13,5 dnia (zakres: 2–91 dni).

W przypadku 25 pacjentów (69,4%) poza leczeniem ISA przeprowadzono, w ramach terapii IFD, interwencję chirurgiczną, inną niż biopsja mózgu.

9.2.4 Skuteczność kliniczna

Głównym punktem końcowym w analizie *Schwartz 2020* było przeżycie całkowite (OS) w dniach 42. i 84. od momentu rozpoczęcia leczenia izawukonazolem.

Ocenie poddano także odpowiedź na leczenie ogółem (z uwzględnieniem odpowiedzi klinicznej, mykologicznej i radiologicznej). W przypadku chorych leczonych w badaniach klinicznych *SECURE* i *VITAL* w analizie uwzględniano wyniki oceny DRC (definicje punktów końcowych i sposób oceny w wymienionych badaniach klinicznych scharakteryzowano szczegółowo w rozdziałach 5.4 i 6.4.); w przypadku chorych leczonych w ramach NPP brano pod uwagę wyniki oceny lekarza prowadzącego.

9.2.4.1 Przeżycie całkowite

W kolejnej tabeli zaprezentowano wyniki analizy *Schwartz 2020* w zakresie przeżycia całkowitego, tj. odsetków pacjentów leczonych izawukonazolem, którzy przeżyli do dnia 42. lub 84. Wyniki oceny OS zaprezentowano zarówno dla całej analizowanej populacji chorych z CNS IFD, jak i w podgrupach wyróżnionych względem wyjściowych charakterystyk demograficznych i klinicznych.

Tabela 63. Przeżycie całkowite do dnia 42. i 84., ISA, badanie *Schwartz 2020* – chorzy z CNS IFD.

| Populacja | N | OS w dniu 42., n (%) | OS w dniu 84., n (%) |
|--|--|-------------------------|-------------------------|
| Ogółem | 36 | 29 ⁺ (80,6%) | 25 (69,4%) |
| Charakterystyki demograficzne | | | |
| Wiek < 18 lat | 3 | 3 (100%) | 3 (100%) |
| Mężczyźni | 21 | 14 (66,7%) | 13 (61,9%) |
| Kobiety | 15* | 15* (100%) | 12* (80,0%) |
| Kategoria rozpoznania IFD | | | |
| Potwierdzona IFD | 33 | 27 (81,8%) | 24 (72,7%) |
| Prawdopodobna IFD | 3 | 2 (66,7%) | 1 (33,3%) |
| Linia leczenia IFD | | | |
| Leczenie I linii | 20 | 14 (70,0%) | 11 (55,0%) |
| Leczenie ratunkowe | Oporność na wcześniejsze leczenie | 11 | 10 (90,9%) |
| | Nietolerancja wcześniejszego leczenia | 2 | 2 (100%) |
| | Oporność i nietolerancja wcześniejszego leczenia | 3 | 3 (100%) |
| Choroba/stan podstawowy | | | |
| Złośliwy nowotwór hematologiczny | 17 | 12 (70,6%) | 9 (52,9%) |
| Allogeniczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych | 5 | 3 (60,0%) | 2 (40,0%) |
| Kortykosteroidy | 9 | 9 (100%) | 8 (88,9%) |
| Neutropenia | 9 | 7 (77,8%) | 6 (66,7%) |
| Cukrzyca | 5 | 4 (80,0%) | 4 (80,0%) |
| Przeszczepienie narządu łitego | 3 | 3 (100%) | 2 (66,7%) |
| Uraz drążący | 2 | 2 (100%) | 2 (100%) |
| Inne | 4 | 4 (100%) | 4 (100%) |
| Brak czynników ryzyka | 5 | 4 (80,0%) | 4 (80,0%) |
| Zajęcie dolnych dróg oddechowych | | | |

| Populacja | N | OS w dniu 42., n (%) | OS w dniu 84., n (%) |
|---|----|-------------------------|-------------------------|
| Tak | 12 | 7 (58,3%) | 6 (50,0%) |
| Nie | 24 | 22 (91,7%) | 19 (79,2%) |
| Patogen | | | |
| <u>Gatunki <i>Aspergillus</i></u> | 8 | 7 (87,5%) | 5 (62,5%) |
| Gatunki <i>Cryptococcus</i> | 5 | 5 (100%) | 5 (100%) |
| Grzyby dymorficzne | 2 | 1 (50,0%) | 1 (50,0%) |
| <u><i>Mucorales</i></u> | 11 | 7 (63,6%) | 7 (63,6%) |
| <u>Zakażenie mieszane‡</u> | 3 | 2 (66,7%) | 1 (33,3%) |
| Inne grzyby pleśniowe | 6 | 6 (100%) | 5 (83,3%) |
| Interwencja chirurgiczna | | | |
| Interwencja chirurgiczna (ogółem) | 25 | 20 (80,0%) | 17 (68,0%) |
| Chirurgia zatok lub nosa | 10 | 7 (70,0%) | 6 (60,0%) |
| Powtarzane punkcje lędźwiowe [^] | 7 | 7 (100%) | 7 (100%) |
| Kraniotomia +/- resekcja ropnia | 5 | 4 (80,0%) | 3 (60,0%) |
| Mastoidektomia | 2 | 2 (100%) | 1 (50,0%) |
| Resekcja twarzy | 1 | 0 (0%) | 0 (0%) |
| Nie przeprowadzono | 8 | 6 (75,0%) | 5 (62,5%) |

† do dnia 42 zmarło 7 pacjentów: 6 z powodu następstw progresującej IFD i 1 z powodu zapalenia płuc wywołanego przez pałeczkę ropy błękitnej;

‡ w tym u 3 chorych z udziałem *Aspergillus*, z czego u 1 pacjenta współzakażenie *Mucorales*;

[^] autorzy badania nie uzyskali informacji o celu tej procedury (lecniczy czy diagnostyczny).

W całej analizowanej populacji chorych z CNS IFD przeżycie całkowite wyniosło 80,6% do 42. dnia od rozpoczęcia leczenia ISA i 69,4% do 84. dnia od rozpoczęcia leczenia ISA. Autorzy publikacji podają również, że w całej analizowanej populacji prawdopodobieństwo przeżycia wyniosło 61,6% do dnia 183. od rozpoczęcia leczenia ISA. W podgrupach pacjentów **opornych na wcześniejsze leczenie, nietolerujących wcześniejszego leczenia lub wykazujących zarówno oporność jak i nietolerancję wcześniejszego leczenia przeciwgrzybiczego** wskaźnik OS był wyższy niż u chorych leczonych w I linii i wynosił, odpowiednio, 90,9%, 100% i 100% w dniu 42. oraz 81,8%, 100% i 100% w dniu 84. Należy jednak mieć na uwadze niskie liczebności analizowanych podgrup.

U chorych z IFD spowodowaną wyłącznie zakażeniem grzybem z rodzaju *Aspergillus* OS w dniach 42. i 84. wyniosło 87,5% i 62,5% i było wyższe niż u chorych z wyłącznym zakażeniem grzybem z rzędu *Mucorales* – 63,6% w obu okresach obserwacji. Liczebność podgrupy z mieszanymi IFD z udziałem IA i/lub mukormykozy była bardzo niewielka; na 3 pacjentów do dnia 42. i 84. przeżyło, odpowiednio, 2 (66,7%) chorych i 1 (33,3%) chory.

Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

Wskaźniki OS do dnia 84. były ponadto wyższe w przypadku pacjentów płci żeńskiej (vs mężczyźni), pacjentów, u których nie doszło do zajęcia dolnych dróg oddechowych (względem pacjentów z zajęciem dolnych dróg oddechowych) oraz u chorych, u których poza systemowym leczeniem przeciwgrzybiczym przeprowadzono interwencję chirurgiczną. Najniższe odsetki OS notowano w podgrupach pacjentów z nowotworami hematologicznymi, neutropenią lub po przeszczepieniu narządu litego.

9.2.4.2 Odpowiedź na leczenie

W publikacji *Schwartz 2020* wyniki dotyczące oceny odpowiedzi (ocena DRC) raportowano w ograniczonym zakresie: podano wyniki oceny odpowiedzi ogółem i odpowiedzi klinicznej w dniu zakończenia leczenia (EOT), dla całej analizowanej próby chorych.

W tabeli poniżej zebrano dostępne dane dotyczące wyników odpowiedzi w analizowanej próbie chorych z IFS.

Tabela 64. Powodzenie leczenia, poszczególne kategorie i komponenty odpowiedzi na leczenie, ISA, badanie *Schwartz 2020* – chorzy z CNS IFD (N = 36).

| Punkt końcowy / kategoria odpowiedzi | Odpowiedź na leczenie ogółem, do dnia EOT [†] | Odpowiedź kliniczna, do dnia EOT [†] |
|--------------------------------------|--|---|
| Powodzenie leczenia | 13* (36,1%) | 21 [^] (58,3%) |
| Odpowiedź całkowita | 7 (19,4%) | 11 (30,6%) |
| Odpowiedź częściowa | 6 (16,7%) | 10 (27,8%) |
| Niepowodzenie leczenia | 23 (63,9%)* | 15 (41,7%) |
| Stabilizacja choroby | 6 (16,7%) | bd. |
| Progresja choroby | 17 (47,2%) | bd. |

* obliczono na podst. danych zawartych w publikacji;

[†] w odniesieniu do pacjentów z badań klinicznych (*SECURE*, *VITAL*) podano wyniki oceny DRC; w odniesieniu do pacjentów z NPP – wyniki oceny lekarza prowadzącego;

[^] w tym u 10 (50,0%) pacjentów leczonych w I linii i u 11 (68,8%) pacjentów leczonych ratunkowo.

W dniu zakończenia leczenia powodzenie leczenia, zdefiniowane jako uzyskanie odpowiedzi całkowitej lub częściowej, stwierdzono u 36,1% (n = 13) analizowanych chorych z CNS IFD leczonych izawukonazolem; u dodatkowych 16,7% chorych (n = 6) obserwowano stabilizację choroby. U pozostałych 47,2% (n = 17) pacjentów doszło do progresji.

Odpowiedź kliniczną (całkowitą lub częściową) w dniu EOT odnotowano u 58,3% (n = 21) ocenianych chorych z CNS IFD. W podgrupie pacjentów wykazujących **oporność lub nietolerancję wcześniejszego leczenia przeciwgrzybiczego** odpowiedź kliniczną uzyskano u 68,8% (n = 11) osób, a wśród chorych

Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

leczonych w I linii – u 50,0% (n = 10) grupy. U pozostałych 41,7% (n = 15) pacjentów stwierdzono kliniczną stabilizację lub progresję IFD.

Jak zaznaczają autorzy analizy, odpowiedź (powodzenie leczenia) ogółem stanowi złożony punkt końcowy, na który składa się uzyskanie odpowiedzi klinicznej, mykologicznej i radiologicznej. Jak stwierdzono w badaniach klinicznych, poprawa radiologiczna jest często opóźniona w stosunku do poprawy klinicznej, co rzutuje negatywnie na wyniki oceny odpowiedzi ogółem.

10 Izawukonazol vs lipidowe postacie amfoterycyny B – porównanie pośrednie (metaanaliza sieciowa, NMA)

10.1 Włączone badania

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania badań pierwotnych, zidentyfikowano łącznie 3 badania klinicznych, które pozwoliły na przeprowadzenie metaanalizy sieciowej, w ramach której możliwe było porównanie izawukonazolu (ISA) z amfoterycyną w postaci liposomalnej, z uwzględnieniem łańcucha obejmującego worykonazol oraz konwencjonalną postać amfoterycyny B: *SECURE* (publikacja *Maertens 2016*), *GCAS* (publikacje *Herbrecht 2002* oraz *Herbrecht 2015*) i *Leenders 1998*.

Zestawienie podstawowych informacji dotyczących badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego w populacji chorych inwazyjną chorobą grzybiczą zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 65. Badania RCT włączone do metaanalizy sieciowej; chorzy z inwazyjną chorobą grzybiczą.

| Nazwa | Populacja | N* | Interwencje | Komparatory |
|---|--|-----|------------------------------------|----------------------|
| <i>SECURE</i> (<i>Maertens 2016</i>) NCT00412893 | Inwazyjna choroba grzybicza (udowodniona, prawdopodobna [ang. <i>probable</i>] lub możliwa [ang. <i>possible</i>]) wywołana grzybami z rodzaju <i>Aspergillus</i> lub innymi grzybami strzępkowymi | 527 | Izawukonazol (ISA) | Worykonazol (VOR) |
| <i>GCAS</i> (<i>Herbrecht 2002</i> , <i>Herbrecht 2015</i>) | Inwazyjna aspergiloza (udowodniona, prawdopodobna [ang. <i>probable</i>]) | 392 | Worykonazol (VOR) | Amfoterycyna B (AmB) |
| <i>Leenders 1998</i> | Inwazyjne zakażenie grzybicze związane z neutropenią (udokumentowane lub wysoce prawdopodobne [ang. <i>Highly suspected</i>]) | 66 | Liposomalna amfoterycyna B (L-AmB) | Amfoterycyna B (AmB) |

* całkowita liczba pacjentów poddanych randomizacji w badaniu.

Szczegółową charakterystykę każdego z badań włączonych do metaanalizy sieciowej zamieszczono w załączniku (*Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy*). W kolejnym rozdziale, w ramach analizy heterogeniczności przedstawiono porównanie włączonych badań pod względem najważniejszych cech ich metodyki: schematów badawczych, kryteriów włączenia i wyjściowych charakterystyk pacjentów, stosowanych schematów leczniczych, definicji punktów końcowych i dostępnych okresów obserwacji.

10.2 Analiza heterogeniczności

10.2.1 Metodyka

W tabeli poniżej zestawiono podstawowe informacje dotyczące schematu badawczego prób klinicznych wykorzystanych w sieci porównania pośredniego.

Tabela 66. Charakterystyka metodyki badań RCT włączonych do metaanalizy sieciowej; chorzy z inwazyjną chorobą grzybiczą.

| Badanie | Hipoteza badawcza | Klasyfikacja AOTMIT/ punktacja Jadad | Oszacowanie liczebności próby | Liczba ośrodków | Sponsor |
|----------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|---|
| <i>SECURE</i> | <i>non-inferiority</i> [^] | IIA/ 5 (R2;B2;W1) | tak | 102 (26 krajów) | Astellas Pharma Global Development, Basilea Pharmaceutica International |
| <i>GCAS</i> | <i>non-inferiority</i> ^{^^} | IIA/ 3 (R2;B0;W1) | tak | 95 (19 krajów) | Pfizer |
| <i>Leenders 1998</i> | <i>superiority</i> [^] | IIA/ 3 (R2;B0;W1) | tak | wieloośrodkowe (Dania, Francja) | finansowanie z grantu |

[^] wykazano zakładaną hipotezę;

^{^^} wykazano nie tylko nie mniejszą skuteczność VOR wobec AmB, ale też jego wyższość (*superiority*).

Wszystkie uwzględnione badania były wieloośrodkowymi próbami klinicznymi z randomizacją, z podwójnym zaślepieniem w badaniu *SECURE* oraz bez zaślepienia w pozostałych badaniach. Badania charakteryzowały się bardzo dobrą lub dobrą jakością – badanie *SECURE* uzyskało 5/5 punktów w skali Jadad, natomiast *GCAS* i *Leenders 1998* uzyskały 3/5 punktów w skali Jadad (ocenę obniżano z powodu braku zaślepienia). W badaniach *SECURE* i *GCAS* testowano hipotezę *non-inferiority*, mając na celu wykazanie nie mniejszej skuteczności analizowanych interwencji wobec komparatorów, natomiast w badaniu *Leenders 1998* testowano hipotezę *superiority*, oceniając wyższość analizowanej interwencji nad komparatorem. Podobnie we wszystkich analizowanych badaniach wykorzystano analizę statystyczną w oszacowaniu liczby pacjentów, jaką należy uwzględnić, aby uzyskać odpowiednią moc badania. Wszystkie badania były sponsorowane przez firmy farmaceutyczne lub otrzymywały finansowanie z grantów naukowych.

W tabeli poniżej przedstawiono informacje na temat przepływu chorych w analizowanych próbach, w tym odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniach przed ich zakończeniem.

Tabela 67. Informacje o przepływie pacjentów w badaniach uwzględnionych w metaanalizie sieciowej; chorzy z inwazyjną chorobą grzybiczą.

| Badania | Informacje o przepływie pacjentów |
|----------------------|---|
| <i>SECURE</i> | <p>Randomizacja: Spośród 532 pacjentów podlegających skryningowi, randomizacji poddano 527 pacjentów do dwóch grup: ISA (n = 263) oraz VOR (n = 264).</p> <p>Rozpoczęcie leczenia: W grupach ISA i VOR leczenia nie otrzymało, odpowiednio, 5 (1,2%*) i 6 (2,2%*) chorych. Populacja ITT¹, ISA vs VOR: 258 (98,1%*) vs 258 (97,7%*). Populacja mITT², ISA vs VOR: 143 vs 129. Populacja mvITT³, ISA vs VOR: 123 vs 108. Analiza bezpieczeństwa⁴, ISA vs VOR: 257 (97,7%*) i 259 (98,1%*). Populacja <i>per-protocol</i>⁵, ISA vs VOR: 172 (65,4%*) vs 175 (66,3%*).</p> <p>Ukończenie leczenia, ISA vs VOR: 118 (44,9%*) vs 120 (45,5%*).</p> <p>Przedwczesne zakończenie leczenia, ISA vs VOR: 140 (53,2%*) vs 138 (52,3%*); przyczyny: niewystarczająca odpowiedź [39 (27,9%*) vs 23 (16,7%*)], AEs lub choroba współistniejąca [31 (22,1%*) vs 53 (38,4%*)], zgon [17 (12,1%*) vs 21 (15,2%*)], inne przyczyny⁶ [53 (37,9%*) vs 41 (29,7%*)].</p> <p>Ukończenie badania, ISA vs VOR: 170 (64,6%*) vs 155 (58,7%*).</p> <p>Przedwczesne zakończenie badania, ISA vs VOR: 88 (33,5%*) vs 103 (39,0%*); przyczyny: zgon [56 (63,6%*) vs 67 (65,0%*)], wycofanie zgody na udział w badaniu [7 (8,0%*) vs 7 (6,8%*)], niestawienie się na kolejne badania/urata z obserwacji [8 (9,1%*) vs 9 (8,7%*)], inne przyczyny⁷ [17 (19,3%*) vs 20 (19,4%*)].</p> |
| <i>GCAS</i> | <p>Randomizacja: w okresie od lipca 1997 do października 2000, 391 pacjentów poddano randomizacji: 252 rekrutowano wg protokołu 150-307 (Europa, Izrael, Australia) i 139 wg protokołu 150-602 (USA, Kanada, Meksyk, Brazylia, Indie);</p> <p>pacjentów rozdzielono do dwóch grup, <u>populacja ITT:</u> VOR (n = 197) oraz AmB (n = 194).</p> <p>Rozpoczęcie leczenia: W grupach VOR i AmB leczenia nie otrzymało, odpowiednio 3 (1,5%*) i 9 (4,6%*). Analiza bezpieczeństwa, VR vs AmB: 194 (98,5%*) vs 185 (95,4%*).</p> <p>102 pacjentów wykluczono z populacji mITT (VOR vs AmB, 50 vs 52) z powodu braku potwierdzonej diagnozy inwazyjnej aspergilozy na początku badania. Populacja mITT w pierwotnej wersji analizy liczyła (VOR vs AmB) 147 (74,6%*) vs 142 (73,2%*) pacjentów. Po ponownej ocenie według uaktualnionych (2008 rok) kryteriów potwierdzonej/prawdopodobnej/możliwej aspergilozy (publikacja <i>Herbrecht 2015</i>), populacja mITT liczyła 179 (90,9%*) vs 164 (84,5%*) pacjentów. W takiej populacji przedstawiono wyniki skuteczności wykorzystane w porównaniu pośrednim i nie podano informacji o przedwczesnym zakończeniu leczenia bądź utracie z obserwacji chorych z tej grupy.</p> |
| <i>Leenders 1998</i> | <p>Wstępna ocena: pomiędzy styczniem 1992 oraz styczniem 1996, 106 chorych z potwierdzoną lub podejrzaną inwazyjną infekcją grzybiczą zostało wstępnie zakwalifikowanych do badania – wśród tych pacjentów oceniono bezpieczeństwo analizowanych terapii;</p> <p>Wykluczenie na etapie wstępnej oceny: 40/106 (37,7%): 18 pacjentów zostało wykluczonych w ciągu pierwszych 18 miesięcy, z uwagi na brak obecności grzybów w posiewie w ciągu 7 dni. Po zweryfikowaniu protokołu badania w 18 miesiącu, wykluczono kolejnych 22 pacjentów: u 15 zidentyfikowano inne niż zakażenie grzybicze przyczyny obserwowanych objawów, u 4 nie udało się udokumentować inwazyjnej choroby grzybiczej, u 1 wcześniejszego leczenia itraconazolem, oraz braku wcześniejszych posiewów u kolejnego pacjenta. Kolejny chorych został wykluczony pomimo dodatniego wyniku badania, z uwagi na możliwość zanieczyszczenia posiewu laboratoryjnego.</p> <p>Randomizacja: 32 chorych do grupy L-AmB, oraz 34 do grupy AmB. Nie podano by chorzy po randomizacji byli wykluczani z badania, a ocenę skuteczności klinicznej przeprowadzono wśród wszystkich chorych poddanych randomizacji (n = 66).</p> |

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

- 1 chorzy otrzymujący jakąkolwiek dawkę leku, w tym 1 pacjent przypisany do grupy izawukonazolu, który przez 7 dni otrzymywał worykonazol, a następnie doustnie izawukonazol – pacjent został uwzględniony w analizie skuteczności dla izawukonazolu oraz w analizie bezpieczeństwa dla worykonazolu; w ramach oceny *post-hoc*, prowadzono ocenę w klasycznie zdefiniowanej populacji ITT, obejmującej wszystkich chorych poddanych randomizacji i liczyła ona po 258 chorych w obu grupach;
- 2 potwierdzona lub prawdopodobna inwazyjna choroba grzybicza;
- 3 mykologiczna ITT – potwierdzona lub prawdopodobna aspergiloza;
- 4 otrzymujący przypisane leczenie jako pierwszą dawkę;
- 5 chorzy z populacji ITT z wykluczeniem chorych spełniających ustalone wcześniej kryteria (np. spełnienie części kryteriów wykluczenia, otrzymanie zabronionego leczenia przez 3 kolejne dni, otrzymanie ocenianego leczenia przez mniej niż 7 dni);

Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

- 6 w tym nieudana próba ponownego rozpoczęcia leczenia i utrata z obserwacji, naruszenie selekcji podczas włączania, inne odstępstwo od protokołu, brak współpracy, odmowa leczenia, cofnięcie zgody, przyczyny administracyjne lub inne;
- 7 w tym AEs lub współistniejące choroby oraz przyczyny administracyjne lub inne.

Spośród badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim, dokładne informacje o przeptywie chorych po randomizacji przedstawiono w badaniu *SECURE*. W badaniu tym około połowa pacjentów przedwcześnie zakończyła przepisane leczenie, głównie z powodu niewystarczającej odpowiedzi lub zdarzeń niepożądanych/występujących chorób współistniejących. W dwóch pozostałych badaniach przedstawiono informacje o wykluczeniu pacjentów z uwagi na brak spełnienia określonych kryteriów inwazyjnej choroby grzybiczej (wprowadzenie populacji mITT), ale nie podano informacji ilu pacjentów w wyróżnionych populacjach zakończyło przedwcześnie leczenie lub wycofało się z badania po randomizacji. Niemniej jednak, w przypadku każdego z badań przedstawiono wyniki w jednym z wariantów populacji ITT, nie wykluczając z oceny pacjentów np. wcześniej kończących przepisane leczenie.

W ramach publikacji *Herbrecht 2015* dokonano ponownej klasyfikacji chorych uwzględnionych w badaniu *GCAS*, według wytycznych EORTC/MSG z 2008 roku, zgodnych z wytycznymi stosowanymi w badaniu *SECURE*. Spośród 102 chorych uprzednio wykluczonych z analizy, 42 (41,2%) chorych spełniało kryteria możliwej inwazyjnej aspergilozy, 28 (27,5%) kryteria prawdopodobnej aspergilozy, 3 (2,9%) kryteria potwierdzonej aspergilozy, natomiast 29 (28,4%) pozostało sklasyfikowanych w statusie nieznanym/brak aspergilozy.

Spośród 169 przypadków sklasyfikowanych uprzednio jako prawdopodobne, 64 (37,9%) sklasyfikowano obecnie jako możliwe, natomiast 4 (2,4%) – jako niepewne; pozostałe przypadki utrzymały klasyfikację prawdopodobnej aspergilozy.

Spośród 108 przypadków sklasyfikowanych uprzednio jako chorzy z potwierdzoną aspergilozą, 56 (51,9%) utrzymało tę klasyfikację, natomiast 49 (45,4%) sklasyfikowano ponownie jako chorych z prawdopodobną aspergilozą; w przypadku 3 (2,8%) pacjentów klasyfikację zmieniono na nieznanym status.

W poniższej tabeli podsumowano czynniki stratyfikacyjne zastosowane w czasie randomizacji pacjentów do badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim.

Tabela 68 Czynniki stratyfikacji uwzględnione podczas randomizacji w badaniach uwzględnionych w metaanalizie sieciowej; chorzy z inwazyjną chorobą grzybiczą.

| Badanie | Region geograficzny | Status przeszczepu macierzystych komórek hemopoetycznych | Aktywność współistniejącej choroby nowotworowej | Ośrodek badawczy | Miejsce zakażenia | Stan chorego (<i>underlying condition</i>) | Wyjściowy stan neutropeniczny |
|----------------------|---------------------|--|---|------------------|-------------------|--|-------------------------------|
| <i>SECURE</i> | + ¹ | + | + | - | - | - | - |
| <i>GCAS</i> | - | - | - | + | + ² | + ³ | + ⁴ |
| <i>Leenders 1998</i> | - | - | - | + | - | - | - |

- 1 USA/Kanada vs Australia/Nowa Zelandia vs Europa Zachodnia vs Europa Centralna/Wschodnia vs Azja vs Ameryka Łacińska;
- 2 płucne vs inne;
- 3 allogeniczny przeszczep komórek krwiotwórczych, stan hematologiczny lub inny stan z upośledzeniem odporności;
- 4 neutropenia vs brak neutropenii.

W badaniu *Leenders 1998* zastosowano tylko jeden czynnik stratyfikacji – ośrodek badawczy. W pozostałych badaniach, *SECURE* oraz *GCAS* zastosowano odpowiednio 3 oraz 4 czynniki stratyfikacyjne, ale w każdym z tych badań były one inne: region geograficzny, status przeszczepu macierzystych komórek hemopoetycznych oraz aktywność współistniejącej choroby nowotworowej w badaniu *SECURE*, oraz ośrodek badawczy, miejsce zakażenia, stan chorego i obecność neutropenii w badaniu *GCAS*.

Ocenę ryzyka błędu systematycznego przeprowadzono przy użyciu zalecanego przez *Cochrane Collaboration* narzędzia dla badań z randomizacją: ROB2. Wyniki oceny dla punktów końcowych uwzględnionych w porównaniu pośrednim zestawiono w tabeli poniżej, a tabele zawierające szczegóły oceny umieszczono w załączniku.

Tabela 69. Podsumowanie oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniach *GCAS i Leenders 1998* według skali ROB2.

| Punkt końcowy | Proces randomizacji | Odstępstwa od zaplanowanej interwencji | Brakujące dane dla punktów końcowych | Pomiar punktu końcowego | Wybór prezentowanych wyników | Ogółem |
|--|---------------------|--|--------------------------------------|-------------------------|------------------------------|---------|
| Zgon z jakiegokolwiek przyczyny | | | | | | |
| <i>SECURE</i> | Średnie | Niskie | Niskie | Niskie | Niskie | Średnie |
| <i>GCAS</i> | Niskie | Niskie | Niskie | Niskie | Niskie | Niskie |
| <i>Leenders 1998</i> | Niskie | Niskie | Niskie | Niskie | Niskie | Niskie |
| Odpowiedź na leczenie | | | | | | |
| <i>SECURE</i> | Średnie | Niskie | Niskie | Niskie | Niskie | Średnie |

Cresemba® (izawukonazol)

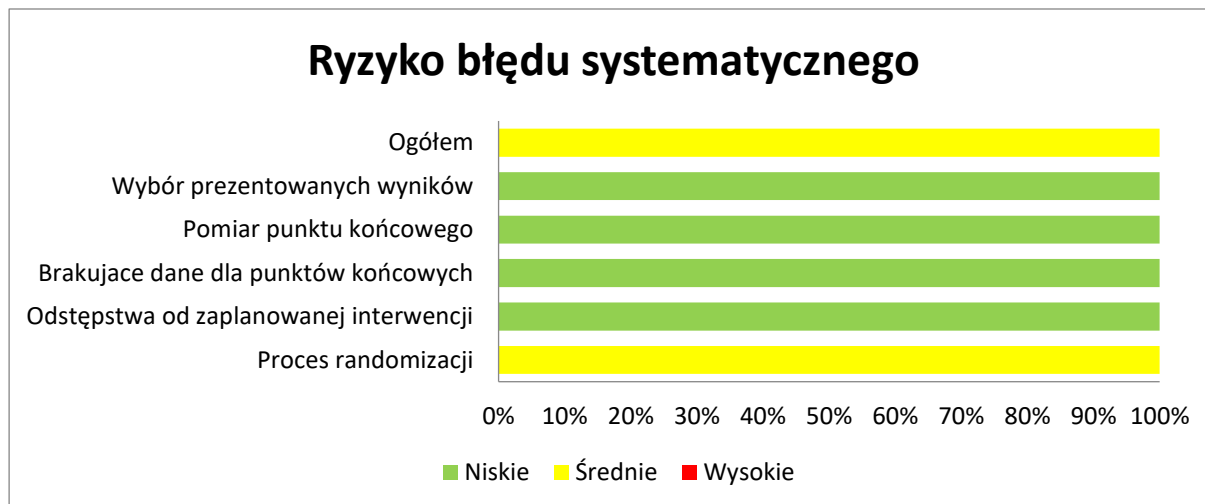
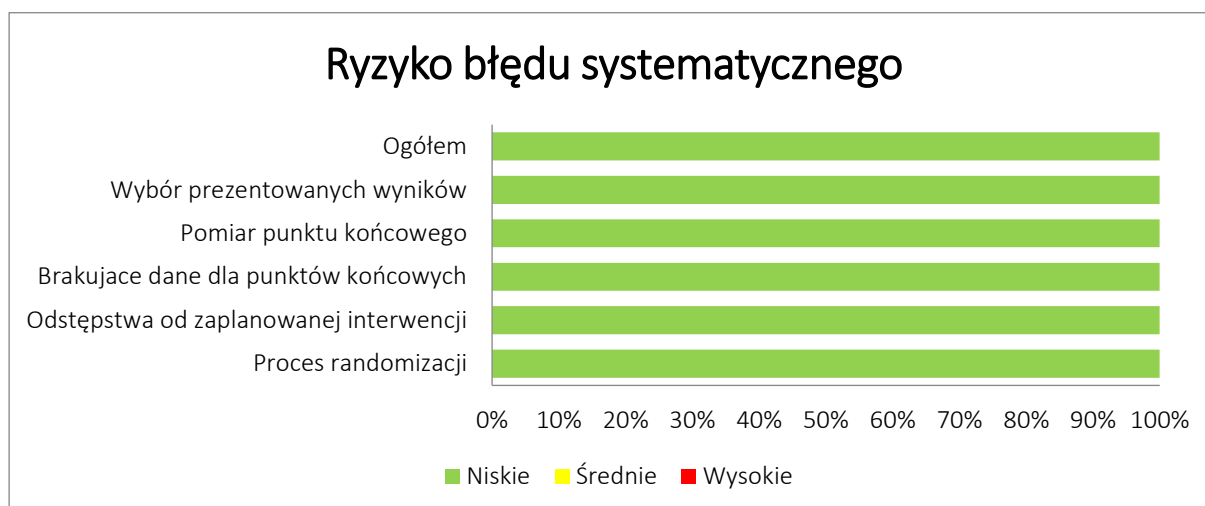
w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

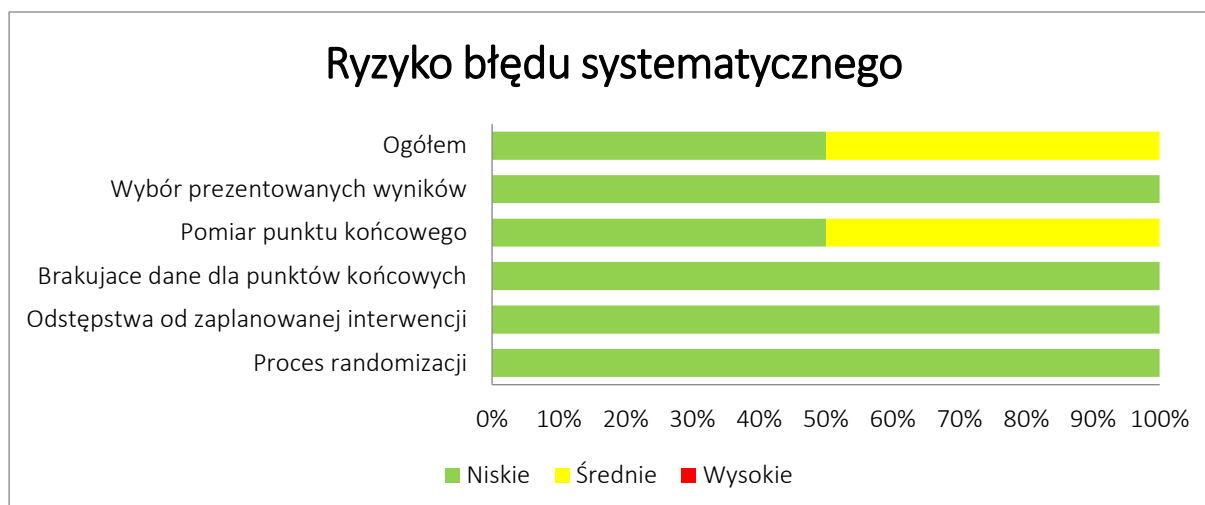
| | | | | | | |
|---------------|--------|--------|--------|---------|--------|---------|
| GCAS | Niskie | Niskie | Niskie | Niskie | Niskie | Niskie |
| Leenders 1998 | Niskie | Niskie | Niskie | Średnie | Niskie | Średnie |

Ogółem, w badaniu *SECURE* w większości ocenianych domen ryzyko pojawienia się błędu systematycznego uznano za niskie, natomiast w przypadku oceny procesu randomizacji ryzyko uznano za średnie, z uwagi na dysproporcje w odsetku pacjentów z ostrą białaczką szpikową pomiędzy analizowanymi ramionami (szczegółowy opis oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniu *SECURE* przedstawiono w rozdziale poświęconym opisowi metodyki tego badania, 5.1).

W badaniu *GCAS*, proces randomizacji był poprawny. Przeprowadzono randomizację centralną z wykorzystaniem techniki minimalizacji. Dodatkowo wprowadzono stratyfikację randomizacji względem: ośrodka, miejsca zakażenia (płuca lub inne), stanu wyjściowego (allogeniczny hematopoetyczny przeszczep komórek, choroba hematologiczna lub inna choroba związana z obniżeniem odporności) oraz wyjściowego statusu neutropenii (występowanie neutropenii lub brak neutropenii). Pomimo braku informacji o szczegółowej metodzie procesu randomizacji, a także informacji o utajeniu sekwencji alokacji pacjentów do czasu włączenia do badania i ich przydzielenia do poszczególnych interwencji, wyjściowe charakterystyki pacjentów były zbliżone w analizowanych grupach i nie sugerowały zaburzenia procesu randomizacji, co ostatecznie wpłynęło na niską ocenę ryzyka błędu systematycznego wynikającego z nieprawidłowości procesu randomizacji. Analizę skuteczności przeprowadzono w zmodyfikowanej populacji ITT (chorzy otrzymujący przynajmniej 1 dawkę leku, z potwierdzoną lub prawdopodobną aspergilozą według oceny niezależnej komisji), natomiast analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji chorych otrzymujących przynajmniej 1 dawkę leku (z wyłączeniem 12 pacjentów, którzy nie otrzymali zaplanowanego leczenia – 3 w grupie VOR i 9 w grupie amfoterycyny B). W przypadku oceny błędu systematycznego wynikającego z metody przyjętej do oceny danego punktu końcowego w obu ocenianych punktach końcowych ryzyko uznano za niskie: ocena odpowiedzi na leczenie została przeprowadzona przez zaślepioną komisję (z ang. *data review committee*), natomiast przeżycie całkowite jest obiektywnym punktem końcowym, gdyż przypadek zgonu jest jednoznaczny. Nie stwierdzono również, by dane wykorzystane w ocenie analizowanych punktów końcowych zostały preferencyjnie wyselekcjonowane do oceny – w związku z tym ryzyko wynikające z selektywnego wyboru prezentowanych wyników uznano również za niskie. Ogółem, w przypadku ocenianych punktów końcowych – oceny odpowiedzi na leczenie i przeżycia całkowitego (analiza skuteczności) badanie charakteryzowało się bardzo dobrą jakością, a ryzyko wystąpienia błędu systematycznego oceniono na niskie.

W badaniu *Leenders 1998* proces randomizacji był poprawny. W badaniu przeprowadzono randomizację w stosunku 1:1. Dodatkowo wprowadzono stratyfikację centralną randomizacji dokonaną przez jeden ośrodek holenderski i jeden ośrodek francuski względem instytucji biorącej udział w badaniu. Pomimo braku informacji o szczegółowej metodzie procesu randomizacji, a także informacji o utajeniu sekwencji alokacji pacjentów do czasu włączenia do badania i ich przydzielenia do poszczególnych interwencji to wyjściowe charakterystyki pacjentów między grupami nie sugerowały zaburzenia procesu randomizacji, co ostatecznie wpłynęło na niski stopień w ocenie ryzyka błędu systematycznego wynikającego z nieprawidłowości procesu randomizacji. Analizę skuteczności przeprowadzono w populacji w populacji chorych ostatecznie spełniających dodatkowe kryteria włączenia, określone protokołem („*definite enrollment*”), N = 66, natomiast analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji przeprowadzono wśród wszystkich pacjentów wstępnie włączonych do badania („*preliminary enrolled patients*”), N = 106. W przypadku oceny błędu systematycznego wynikającej z metody przyjętej do oceny danego punktu końcowego w przypadku punktu końcowego ocena odpowiedzi na leczenie ryzyko uznano za średnie, natomiast w przypadku wskaźnika śmiertelności ryzyko uznano za niskie. Badanie nie było zaślepienie, co mogło wpłynąć na ocenę odpowiedzi na leczenie, natomiast dla oceny śmiertelności, brak zaślepienia nie miał wpływu, gdyż przypadek zgonu jest jednoznaczny. Nie stwierdzono również, by dane wykorzystane w ocenie analizowanych punktów końcowych zostały preferencyjnie wyselekcjonowane do oceny – w związku z tym ryzyko wynikające z selektywnego wyboru prezentowanych wyników uznano również za niskie. Ogółem, w przypadku oceny wskaźnika śmiertelności badanie charakteryzowało się bardzo dobrą jakością, a ryzyko wystąpienia błędu systematycznego oceniono na niskie, natomiast dla oceny odpowiedzi na leczenie, badanie charakteryzowało się stosunkowo gorszą jakością, a ryzyko wystąpienia błędu systematycznego oceniono na średnie.

Wykres 3. Podsumowanie ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniu *SECURE*.Wykres 4. Podsumowanie oceny jakości badania *GCAS* według skali ROB2.

Wykres 5. Podsumowanie oceny jakości badania *Leenders 1998* według skali ROB2.

Podsumowując, w większości ocenianych domen analizowane badania charakteryzowały się niskim ryzykiem pojawienia się błędu systematycznego, w przypadku dwóch badań w jednej z domen ryzyko uznano za średnie, przy czym w próbie *Leenders 1998* ocena taka dotyczyła tylko jednego z ocenianych punktów końcowych – odpowiedzi na leczenie. W żadnej domenie nie odnotowano wysokiego ryzyka pojawienia się błędu systematycznego.

10.2.2 Populacja

10.2.2.1 Kryteria selekcji pacjentów do badań

Zestawienie badań uwzględnionych w metaanalizie sieciowej pod względem najważniejszych kryteriów włączenia i wykluczenia zaprezentowano w tabeli poniżej (szczegółowo wszystkie kryteria włączenia i wykluczenia stosowane we włączonych próbach klinicznych zamieszczono w tabelach z charakterystyką każdego z badań w załączniku).

Tabela 70. Kryteria włączenia i wykluczenia w badaniach włączonych do metaanalizy sieciowej; chorzy z inwazyjną chorobą grzybiczą.

| Badanie | Kryterium |
|----------------------------|--|
| Kryteria włączenia | |
| Jednostka chorobowa | |
| <i>SECURE</i> | <ul style="list-style-type: none"> Inwazyjna choroba grzybicza (udowodniona, prawdopodobna [ang. <i>probable</i>] lub możliwa [ang. <i>possible</i>]) wywołana grzybami z rodzaju <i>Aspergillus</i> lub innymi grzybami strzępkowymi, według kryteriów EORTC/MSG z 2008 roku (<i>De Pauw 2008</i>) |
| <i>GCAS</i> | <ul style="list-style-type: none"> Inwazyjna choroba grzybicza (udowodniona, prawdopodobna [ang. <i>probable</i>] lub możliwa [ang. <i>possible</i>]) wywołana grzybami z rodzaju <i>Aspergillus</i>, według kryteriów EORTC/MSG z 2008 roku (<i>De Pauw 2008</i>) |

| Badanie | Kryterium |
|---|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> W pierwotnej ocenie (<i>Herbrecht 2002</i>) wykorzystano wcześniejsze kryteria inwazyjnej choroby grzybiczej, natomiast w ocenie opisanej w publikacji <i>Herbrecht 2015</i> dokonano ponownej oceny pacjentów wykorzystując kryteria EORTC/MSG z 2008 roku – z uwagi na zgodność tej populacji z populacją badania <i>SECURE</i>, w obliczeniach wykorzystano dane z uaktualnionej analizy |
| <i>Leenders 1998</i> | <ul style="list-style-type: none"> Do wstępnej kwalifikacji, po wyrażeniu zgody, włączano hospitalizowanych pacjentów z ciężką neutropenią (granulocyty neutrofilowe $< 0,5 \times 10^9$) lub którzy zgłosili się w ciągu 14 dni od ustąpienia ciężkiej neutropenii, z nieleczonym udokumentowanym (<i>documented</i>) lub wysoce podejrzanym (<i>highly suspected</i>) inwazyjnym zakażeniem grzybiczym. Kryteria wstępnej kwalifikacji: <ul style="list-style-type: none"> Dodatni posiew grzybiczy lub badania histologicznego z krwi lub próbki tkanki głębokiej Dodatni posiew grzybiczy lub strzępki grzybów widoczne w badaniu mikroskopowym próbki z płwociny lub płynu z popłuczyn oskrzelowo-pęcherzyzkowych (BAL) wraz z nieprawidłowościami w obrazie RTG klatki piersiowej odpowiadającymi infekcji płuc Gorączka niereagująca na antybiotyki o szerokim spektrum działania oraz nieprawidłowościami w obrazie RTG klatki piersiowej sugerujące aspergilozę płuc U każdego pacjenta z podejrzeniem aspergilozy płuc przed rozpoczęciem leczenia konieczne było wykonanie BAL w celu potwierdzenia zakażenia grzybiczego i wykluczenia innej etiologii. W ciągu pierwszych 18 miesięcy badania włączano (<i>definitely enrolled</i>) tylko pacjentów z zakażeniem grzybiczym, udokumentowanym w ciągu 7 dni od włączenia do badania. Po tym czasie pacjenci z podejrzeniem aspergilozy płucnej również kwalifikowali się do włączenia (<i>definite enrolment</i>) pod warunkiem, że nie ustalono innej etiologii zakażenia. Protokół wymagał, aby wstępnie włączeni pacjenci, którzy nie spełnili kryteriów ostatecznego włączenia (<i>definite enrolment</i>), zostali zastąpieni nowymi pacjentami. Wszyscy nowo włączeni pacjenci zostali uwzględnieni w ocenie toksyczności. |
| Inne kryteria wpływające na kwalifikację do leczenia | |
| <i>SECURE</i> | <ul style="list-style-type: none"> Wiek ≥ 18 lat Możliwość wyrażenia świadomej zgody na udział w badaniu Możliwość i chęć wypełniania założeń protokołu badania W przypadku kobiet: brak ciąży oraz brak karmienia piersią |
| <i>GCAS</i> | <ul style="list-style-type: none"> Wiek ≥ 12 lat Protokół badania został zrewidowany i zatwierdzony przez międzynarodowe komisje Obniżona odporność z powodu jednego z następujących: <ul style="list-style-type: none"> allogeniczny przeszczep komórek krwiotwórczych; autologiczny przeszczep komórek krwiotwórczych, nowotwór hematologiczny, niedokrwistość aplastyczna lub zespół mielodysplastyczny; lub inne stany osłabiające odporność, w tym AIDS, przyjmowanie terapii kortykosteroidami i przeszczep narządu litego |
| <i>Leenders 1998</i> | <ul style="list-style-type: none"> Wiek ≥ 16 lat Protokół badania został zrewidowany i zatwierdzony przez komisje etyki wszystkich uczestniczących ośrodków holenderskich oraz przez komisję etyki francuskiego ośrodka zgodnie z regulacjami francuskimi |
| Kryteria wykluczenia | |
| Parametry laboratoryjne | |
| <i>SECURE</i> | <ul style="list-style-type: none"> Wyniki badań mikrobiologicznych lub inne uwarunkowania, które wskazywały na inne przyczyny objawów zgodnych z objawami aspergilozy Umiarkowane do ciężkiego upośledzenie czynności nerek, z klirensiem kreatyniny < 50 ml/min lub koniecznością stosowania dializ w trakcie planowanego leczenia |
| <i>GCAS</i> | <ul style="list-style-type: none"> Aktywność aminotransferazy, bilirubiny lub fosfatazy alkalicznej $> 5 \times$ GGN lub stężenie kreatyniny w surowicy $> 2,5$ mg/dl (221 μmol/l) |
| <i>Leenders 1998</i> | <ul style="list-style-type: none"> Nie precyzowano |

| Badanie | Kryterium |
|--|--|
| Zakażenia | |
| SECURE | <ul style="list-style-type: none"> Obecność infekcji grzybiczych wywołanych innymi patogenami niż uwzględniane, lub pacjenci z mukormykozą lub zakażeniem <i>Scedosporium prolificans</i> ze spodziewanym brakiem odpowiedzi na leczenie worykonazolem Pacjenci z przewlekłą aspergilozą, grzybniakiem kropidlakowym (ang. <i>aspergilloma</i>), lub alergiczną aspergilozą oskrzelowo-płucną (ABA, ang. <i>allergic bronchopulmonary aspergillosis</i>) |
| GCAS | <ul style="list-style-type: none"> Przewlekła aspergiloza, aspergilloma lub alergiczna aspergiloza oskrzelowo-płucna |
| Leenders 1998 | <ul style="list-style-type: none"> Nie precyzowano |
| Inne choroby/stany współistniejące lub przebyte | |
| SECURE | <ul style="list-style-type: none"> Alergie, nadwrażliwość lub jakiekolwiek ciężkie reakcje na leki z grupy azoli, lub którykolwiek ze składników stosowanych preparatów Przeciwwskazania do stosowania worykonazolu, w tym schorzenia sercowo-naczyniowe Wysokie ryzyko wystąpienia wydłużenia odstępu QT/QTc (np. wyjściowe wydłużenie odstępu QTcF ≥ 500 ms, czynniki ryzyka wystąpienia <i>torsade de pointes</i>, stosowanie innych leków mogących wydłużać odstępn QT/QTc) Upośledzenie czynności wątroby: całkowita bilirubina $\geq 3 \times$ GGN, ALT lub AST $\geq 5 \times$ GGN lub obecność marskości lub przewlekłej niewydolności wątroby Zakażenie wirusem HIV z liczbą komórek CD4 < 200 lub stwierdzona choroba AIDS Stany zdrowotne (lub inne) pacjentów mogące wpłynąć na możliwość przestrzegania protokołu badania, lub wpływać na wyniki oceny skuteczności Schorzenia współistniejące, które w ocenie badaczy mogły wpłynąć na bezpieczeństwo pacjentów podczas udziału w badaniu |
| GCAS | <ul style="list-style-type: none"> Nadwrażliwość na azole lub amfoterycynę B |
| Leenders 1998 | <ul style="list-style-type: none"> Nie precyzowano |
| Wcześniejsze leczenie | |
| SECURE | <ul style="list-style-type: none"> Stosowanie (w ciągu 5 dni przed rozpoczęciem leczenia w ramach badania) dodatkowych leków: sirolimusu, efawirenu, ritonawiru, astemizolu, cyzaprydu, ryfampiny/rymfampicyny, ryfabutynu, alkaloidów ergolinowych, długo działających barbituranów, karbamazepiny, pymozydu, chinidyny, neostygminy, terfenadyny, ketokonazolu, kwasu walproinowego, preparatów dziurawca Otrzymanie więcej niż łącznie 4 dawki itrakonazolu, worykonazolu lub pozakonazolu w ciągu 7 dni przed otrzymaniem pierwszej dawki leku w ramach badania (pacjenci z objawami inwazyjnej choroby grzybiczej podczas wcześniejszej terapii profilaktycznej, trwającej przynajmniej 14 dni, w ramach której stosowano amfoterycynę B lub echinokandyne, lub którzy otrzymywali wcześniej flutykazonu niezależnie od czasu trwania takiego leczenia, mogli zostać włączeni do badania) |
| GCAS | <ul style="list-style-type: none"> Otrzymanie amfoterycyny B w dawce 0,5 mg/kg masy ciała na dobę ogólnoustrojowo przez > 96 h (włącznie z pochodnymi lipidów) lub > 200 mg itrakonazolu na dobę w ciągu ostatnich 14 dni Otrzymanie lub otrzymywanie leków wchodzących w interakcje (np. ryfampicynę) |
| Leenders 1998 | <ul style="list-style-type: none"> Nie precyzowano |
| Pozostałe kryteria wykluczenia | |
| SECURE | <ul style="list-style-type: none"> Wcześniejszy udział w innym badaniu III fazy dotyczącym izawukonazolu Leczenie jakimkolwiek lekiem eksperymentalnym w ciągu 30 dni przed przyjęciem pierwszej dawki leku w ramach badania, z wyjątkiem otrzymania takiego leczenia w ramach otwartych protokołów Pacjenci z przewidywaną dalszą długością życia 30 dni lub mniej, lub chorzy wymagający mechanicznego wspomaganie oddychania Masa ciała ≤ 40 kg |
| GCAS | <ul style="list-style-type: none"> Pacjenci wymagający mechanicznego wspomaganie oddychania z przewidywaną dalszą długością życia < 72 godzin |

| Badanie | Kryterium |
|----------------------|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Kobiety w ciąży lub w okresie laktacji |
| <i>Leenders 1998</i> | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Nie precyzowano |

W każdym z rozpatrywanych badań włączono chorych z inwazyjną chorobą grzybiczą (w próbie GCAS sprecyzowano, że musiała to być aspergiloza) – w przypadku badań SECURE (aspergiloza lub inny grzyb strzępkowy) oraz GCAS według kryteriów opracowanych przez organizacje EORTC/MSG z 2008 roku (*De Pauw 2008*), natomiast w opublikowany w 1998 roku badaniu *Leenders 1998* zastosowano własne kryteria, według których stwierdzano inwazyjną chorobę grzybiczą – w próbie tej nie wprowadzono podziału na potwierdzoną/prawdopodobną/możliwą grzybicę. Uwzględniono wstępnie pacjentów z dodatnim wynikiem posiewu grzybiczego lub badania histologicznego, pacjentów z dodatnim posiewem lub widocznymi strzępkami grzybni w badaniu mikroskopowym (plwociny lub popłuczyny oskrzelowo-pęcherzykowe) oraz nieprawidłowościami w obrazie RTG klatki piersiowej sugerujące infekcję płuc, a także pacjentów z gorączką nie reagującą na antybiotyki o szerokim spektrum działania oraz nieprawidłowościami w obrazie RTG sugerującymi aspergilozę. Następnie wymagano potwierdzenia zakażenia grzybiczego i wykluczenia innej etiologii, przez co w ocenie skuteczności uwzględniono chorych z zakażeniem grzybiczym udokumentowanym w ciągu 7 dni od włączenia do badania (*definitely enrolled*) – w ciągu pierwszych 18 miesięcy uwzględniano jedynie takich pacjentów, natomiast po tym czasie w ramach grupy „*definitely enrolled*” uwzględniono również pacjentów z podejrzaną aspergilozą płucną, jeśli nie udało się ustalić innej etiologii choroby.

W badaniu SECURE, poza wymogiem obecności inwazyjnej choroby grzybiczej nie wprowadzono dodatkowych ograniczeń względem współistniejącej choroby lub stanu pacjenta, która odpowiadała za obniżenie odporności. W badaniu GCAS natomiast zaznaczono, że pacjenci musieli mieć obniżenie odporności wynikające z autologicznego lub allogenicznego przeszczepu komórek krwiotwórczych, z obecności nowotworu hematologicznego lub z niedokrwistości aplastycznej lub zespołu mielodysplastycznego; a także pacjenci z innymi stanami obniżającymi odporność (AIDS, przeszczep narządu litego, terapia kortykosteroidami) – dla porównania, pacjenci z AIDS lub zakażeni wirusem HIV byli wykluczani z próby SECURE. W próbie *Leenders 1998* uwzględniono z kolei pacjentów hospitalizowanych z powodu ciężkiej neutropenii, lub takich którzy zgłosili się do 14 dni po ustąpieniu objawów ciężkiej neutropenii i nie definiowano dodatkowych kryteriów odnośnie obecności schorzenia lub stanu obniżającego odporność pacjenta. Pomimo tych niewielkich różnic w kryteriach włączenia, w analizowanych badaniach w

większości uwzględniono pacjentów z białaczkami (szpikową lub limfoblastyczną), co zmniejszało potencjalne różnice wynikające z tych założeń odnośnie ocenianej populacji.

Badania różniły się również pod względem kryteriów wieku, jakie zastosowano w każdym z nich – w próbie *SECURE* uwzględniono jedynie dorosłych (≥ 18 lat), podczas gdy w badaniu *GCAS* dopuszczono udział pacjentów w wieku 12 lat lub więcej, z kolei w badaniu *Leenders 1998* uwzględniono pacjentów w wieku 16 lat lub więcej. Nie wydaje się jednak, by te różnice istotnie wpływały na możliwość wystąpienia heterogeniczności pomiędzy populacjami ocenianych prób: w każdej z nich w większości uwzględniano dorosłych chorych o czym świadczyły mediany wieku: były zbliżone i wynosiły przynajmniej 42 lata. W szczególności, zakres wieku przedstawiony w badaniu *Leenders 1998* wskazywał, że nie uwzględniono w nim żadnej osoby poniżej 18 lat.

W badaniu *Leenders 1998* nie precyzowano dodatkowych kryteriów wykluczenia, podczas gdy zarówno autorzy próby *SECURE*, jak i autorzy badania *GCAS* przedstawili osobno kryteria wykluczenia pacjentów. W obu tych badaniach wykluczano chorych, których wyniki badań laboratoryjnych wskazywały na upośledzenie czynności nerek. Również w obu próbach wykluczono pacjentów z przewlekłymi postaciami aspergilozy, z grzybnikiem kropidlakowatym (*aspergilloma*) lub alergiczną aspergilozą oskrzelowo-płucną. W badaniu *SECURE* dodatkowo wykluczono pacjentów, których badania mikrobiologiczne lub inne uwarunkowania wskazywały na inne niż grzybicze źródło obserwowanych objawów. W badaniu tym wykluczono również chorych z innymi patogenami niż uwzględniane, w tym pacjentów z mukormykozą lub zakażeniem *Scedosporium prolificans* ze spodziewanym brakiem odpowiedzi na leczenie worykonazolem. W obu badaniach wykluczono pacjentów nadwrażliwych na substancje z grupy azoli lub na amfoterycynę, natomiast w przypadku próby *SECURE* sprecyzowano bardziej dokładnie, jakie choroby lub stany zdrowotne dyskwalifikowały pacjenta z udziału w badaniu: wykluczono chorych nie mogących otrzymywać worykonazolu (w tym pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi), chorych z wysokim ryzykiem wystąpienia zaburzeń w obrazie EKG, a także pacjentów z upośledzeniem czynności wątroby oraz każdym innym schorzeniem, które w ocenie badacza ograniczało możliwość udziału chorego w badaniu. W obu badaniach wskazano, jakie wcześniejsze leczenie prowadziło do wykluczenia pacjentów z badania i w obu przypadkach podano zasady odnośnie wcześniejszego leczenia amfoterycyną B, itrakonazolem oraz dodatkowych leków takich jak ryfampicyna. Wśród dodatkowych kryteriów wykluczenia w badaniu *SECURE* podano udział w innym badaniu izawukonazolu, leczenie eksperymentalnymi terapiami oraz niską masę pacjenta (≤ 40 kg), natomiast w badaniu *GCAS* – kobiety w ciąży lub w okresie laktacji. W obu badaniach wykluczono chorych wymagających mechanicznej wentylacji płuc oraz osoby

o krótkiej przewidywanej dalszej długości życia (30 dni w badaniu *SECURE* oraz 72 godziny w badaniu *GCAS*).

10.2.2.2 Wyjściowa charakterystyka pacjentów

W tabeli poniżej zestawiono wybrane charakterystyki pacjentów uwzględnionych w badaniach włączonych do porównania pośredniego. Ponieważ zestawienie wykonano celem porównania populacji tych badań, przedstawiono jedynie te charakterystyki, które były raportowane przynajmniej w dwóch ocenianych badaniach. Z uwagi na fakt, że w porównaniu pośrednim po stronie badania *GCAS* wykorzystano dane z publikacji *Herbrecht 2015*, gdzie przeprowadzono ponowną klasyfikację pacjentów względem potwierdzonej/prawdopodobnej/możliwej aspergilozy, według kryteriów EORTC/MSG z 2008 roku (a więc tych samych co w badaniu *SECURE*), w zestawieniu uwzględniono charakterystyki grup po ponownej klasyfikacji.

Tabela. Porównywanie charakterystyk populacji uwzględnionych w badaniach włączonych do metaanalizy sieciowej; chorzy z inwazyjną chorobą grzybiczą: cechy demograficzne.

| Badanie | Interwencja | Wartość |
|------------------------------------|-------------|--------------------------|
| Liczba ocenianych pacjentów | | |
| <i>SECURE</i> | ISA | 258 |
| | VOR | 258 |
| <i>GCAS</i> | VOR | 179 |
| | AmB | 164 |
| <i>Leenders 1998</i> | L-AmB | 34 |
| | AmB | 32 |
| Liczba mężczyzn, n (%) | | |
| <i>SECURE</i> | ISA | 145 (56,2%) |
| | VOR | 163 (63,2%) |
| <i>GCAS</i> | VOR | 117 (65,4%) |
| | AmB | 101 (61,6%) |
| <i>Leenders 1998</i> | L-AmB | 10 (29%) |
| | AmB | 6 (19%) |
| Mediana wieku [lata] | | |
| <i>SECURE</i> | ISA | Średnia: 51,1 (SD: 16,2) |
| | VOR | Średnia: 51,2 (SD: 15,9) |
| <i>GCAS</i> | VOR | 42 (zakres: 13-79) |

Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

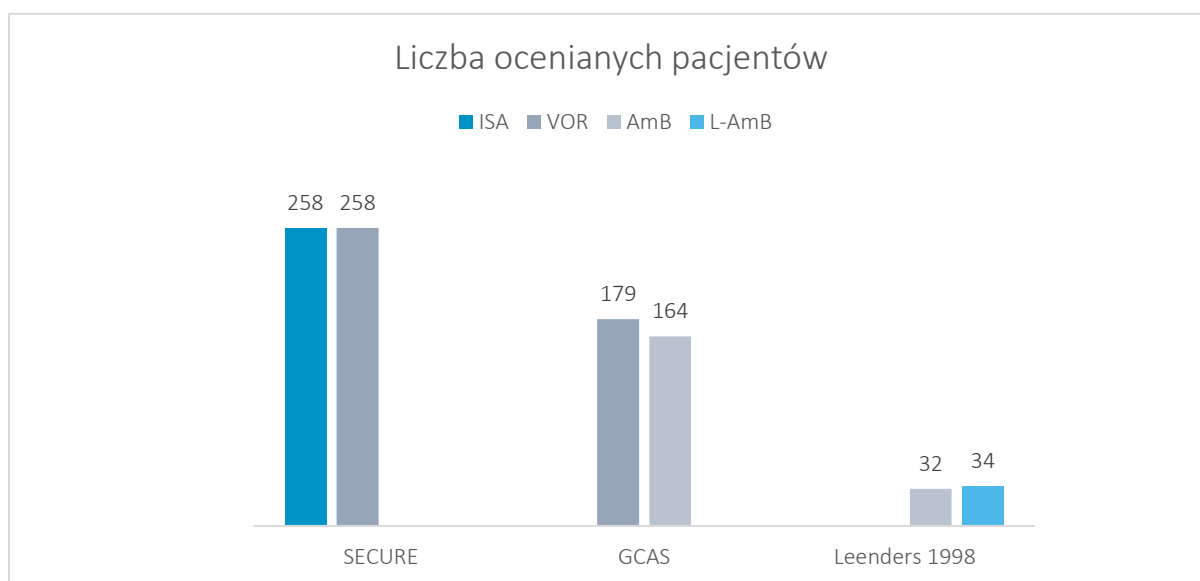
| Badanie | Interwencja | Wartość |
|----------------------|-------------|----------------------|
| <i>Leenders 1998</i> | AmB | 52,5 (zakres: 12-75) |
| | L-AmB | 48 (zakres: 20-68) |
| | AmB | 52,5 (zakres: 18-74) |

Badania *SECURE* oraz *GCAS* były dużymi badaniami klinicznymi, obejmującymi kilkaset pacjentów – po 258 w obu grupach badania *SECURE*, oraz 179 w grupie VOR i 164 w grupie AmB badania *GCAS*. W porównaniu z tymi badaniami, próba *Leenders 1998* obejmowała bardzo małą populację pacjentów – ogółem wyniki skuteczności klinicznej podano dla 66 chorych, 34 w grupie l-AmB oraz 32 w grupie AmB. Różnica ta mogła stanowić istotne ograniczenie, szczególnie biorąc pod uwagę fakt, że było to jedyne badanie kliniczne, w którym oceniano komparator uwzględniany w niniejszej analizie – liposomalną amfoterycynę B. W przypadku małej liczbowo populacji trudniej jest odnotować istotność ocenianego efektu w badaniu, co z kolei mogło przekładać się na brak istotności efektu w ocenie porównania pośredniego.

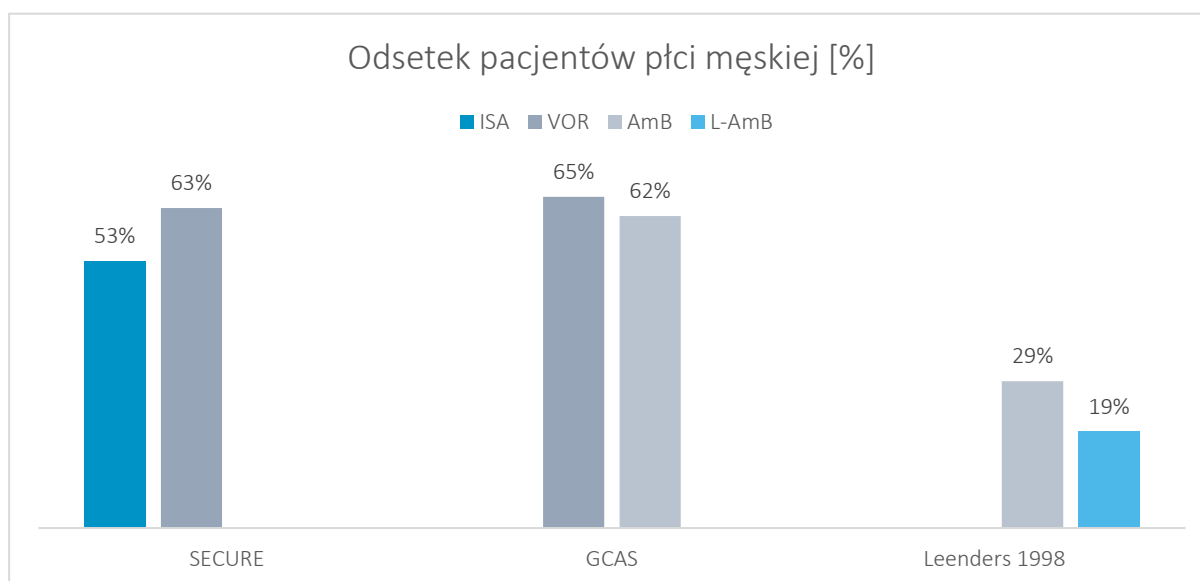
Dodatkowo, badanie *Leenders 1998* uwzględniało w większości kobiety (około 70-80%), podczas gdy w pozostałych badaniach większość (około 60-65%) stanowili mężczyźni. Różnice te mogły potencjalnie wpływać na uzyskane wyniki, wydaje się to jednak mało prawdopodobne, biorąc pod uwagę brak sygnałów w dostępnej literaturze odnośnie związku płci z efektywnością leczenia przeciwgrzybiczego. Z kolei, wiek pacjentów uwzględnionych w analizowanych badaniach był zbliżony (mediany lub średnie w zakresie 40-53 lat), choć należy zwrócić uwagę, że w badaniu *GCAS* uwzględniono również osoby poniżej 18 lat (kryteria włączenia do próby *Leenders 1998* również umożliwiały uwzględnienie pacjentów poniżej 18 lat, ale ostatecznie w analizowanej populacji znaleźli się jedynie dorośli chorzy).

Zestawienie najważniejszych charakterystyk wyjściowych pacjentów przedstawiono dodatkowo na wykresach poniżej.

Wykres 6. Liczba ocenianych pacjentów w badaniach włączonych do metaanalizy sieciowej; chorzy z inwazyjną chorobą grzybiczą.



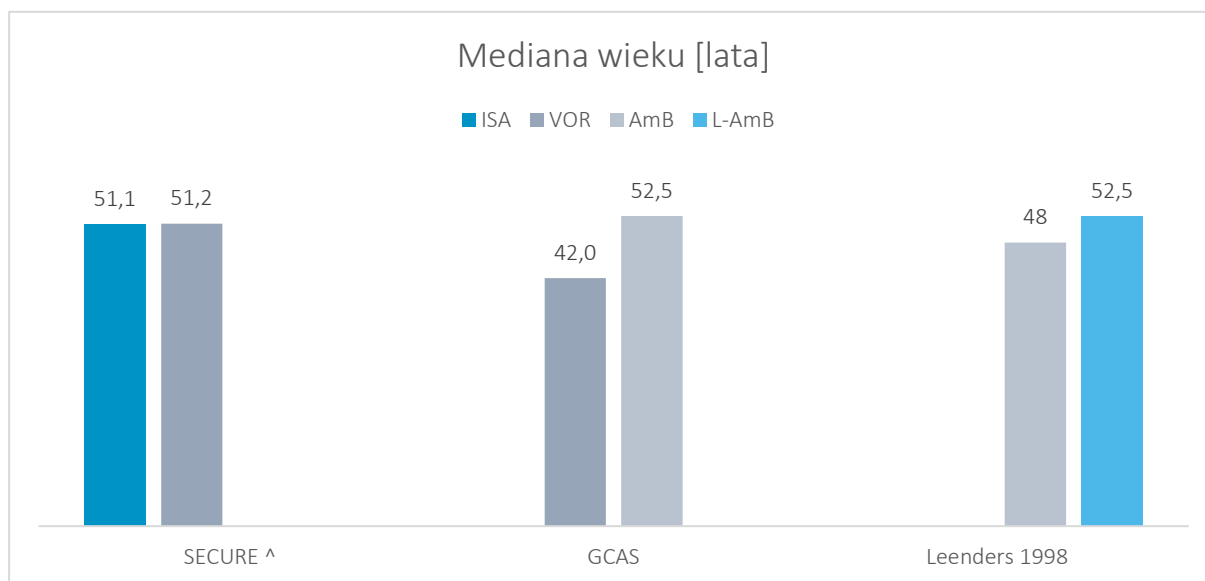
Wykres 7. Odsetek mężczyzn wśród pacjentów w badaniach włączonych do metaanalizy sieciowej; chorzy z inwazyjną chorobą grzybiczą.



Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

Wykres 8. Mediana wieku wśród pacjentów w badaniach włączonych do metaanalizy sieciowej; chorzy z inwazyjną chorobą grzybiczą.



^ w badaniu podano średnią wieku.

Uwzględnione w porównaniu pośrednim badania można było również porównać względem parametrów laboratoryjnych ocenianych u pacjentów – w każdej z analizowanych prób przedstawiono liczbę i odsetek chorych z wyjściową liczbą neutrofilii < 500 komórek/mm³. Dane te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela. Porównywanie charakterystyk populacji uwzględnionych w badaniach włączonych do metaanalizy sieciowej; chorzy z inwazyjną chorobą grzybiczą; parametry laboratoryjne.

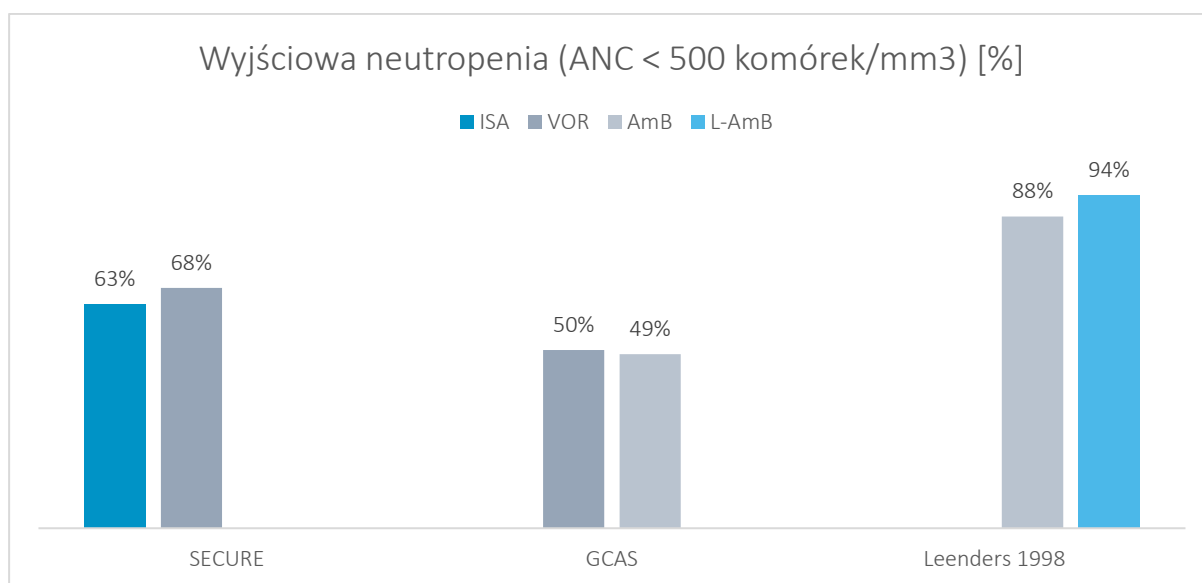
| Badanie | Interwencja | Wartość |
|--|-------------|---|
| Neutropenia w momencie włączenia, n (%) | | |
| SECURE | ISA | • ANC < 0,5 × 10 ⁹ /l • 163 (63,2%) |
| | VOR | • ANC < 0,5 × 10 ⁹ /l • 175 (67,8%) |
| GCAS | VOR | • ANC < 0,5 × 10 ⁹ /l • 90 (50,3%) |
| | AmB | • ANC < 0,5 × 10 ⁹ /l • 81 (49,1%) |
| Leenders 1998 | L-AmB | • ANC < 0,5 × 10 ⁹ /l • Czas trwania neutropenii przed włączeniem do badania • Liczba neutrofilów [× 10 ⁹ /l] • 30 (94%) • Mediana 15 dni (zakres: 5-94) • Mediana 0,05 (zakres: 0,1-19,8) |
| | AmB | • ANC < 0,5 × 10 ⁹ /l • Czas trwania neutropenii przed włączeniem do badania • Liczba neutrofilów [× 10 ⁹ /l] • 30 (88%) • Mediana 19 (zakres: 3-113) • Mediana 0,03 (zakres: 0,0-6,8) |

Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

Ogółem, większość pacjentów w badaniach *SECURE* oraz *Leenders 1998* miała wyjściowo obecną neutropenię, rozumianą przez liczbę komórek neutrofili < 500 w 1 mm^3 – odpowiednio 63-68% oraz 88-94% pacjentów. Z kolei, w próbie *GCAS* około połowa pacjentów miała wyjściowo neutropenię. Nie jest do końca jasne, jak różnice w odsetku chorych z neutropenią mogły wpłynąć na obserwowane wyniki.

Zestawienie odsetka pacjentów z neutropenią ($\text{ANC} < 500$ komórek/ mm^3) pacjentów przedstawiono dodatkowo na wykresach poniżej.



W ramach oceny heterogeniczności populacji włączonej do każdego z badań uwzględnianych w porównaniu pośrednim zestawiono również populacje badań pod względem umiejscowienia zakażenia i współchorobowości. Podsumowanie to przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2. Porównywanie populacji uwzględnionych w badaniach włączonych do metaanalizy sieciowej; chorzy z inwazyjną chorobą grzybiczą: pewność diagnozy, kryteria mykologiczne, czynniki ryzyka, umiejscowienie zakażenia i obciążenie chorobami współistniejącymi.

| Badanie | Interwencja | Wartość |
|--|-------------------------------------|------------------------------------|
| Umiejscowienie zakażenia, n (%) | | |
| <i>SECURE</i> (populacja mITT, N=143 vs N=129) | ISA | • Tylko LRTD: • 116 (81,1%) |
| | | • LRTD i inne narządy: • 12 (8,4%) |
| | | • Tylko nie-LRTD: • 15 (10,5%) |
| | VOR | • Tylko LRTD: • 107 (82,9%) |
| | • LRTD i inne narządy: • 15 (11,6%) | |
| | • Tylko nie-LRTD: • 7 (5,4%) | |
| <i>GCAS</i> | VOR | • bd. |
| | AmB | • bd. |

Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

| Badanie | Interwencja | Wartość | |
|--|-------------|--|--|
| Leenders 1998 | L-AmB | <ul style="list-style-type: none"> • Płuca (IA): | • 18 (56,3%*) |
| | AmB | <ul style="list-style-type: none"> • Płuca (IA): | • 22 (64,7%*) |
| Główna choroba współistniejąca lub stan pacjenta, n (%) | | | |
| SECURE | ISA | <ul style="list-style-type: none"> • Ostra białaczka szpikowa: • Ostra białaczka limfoblastyczna: • Chłoniak: • Zespół mielodysplastyczny: • Przewlekła białaczka limfocytowa: • Niedokrwistość aplastyczna: • Przewlekła białaczka szpikowa: • Szpiczak mnogi: • Przewlekła choroba obturacyjna płuc: • Chłoniak Hodgkina: • Cukrzyca: | <ul style="list-style-type: none"> • 99 (38,4%) • 30 (11,6%) • 33 (12,8%) • 23 (8,9%) • 10 (3,9%) • 9 (3,5%) • 5 (1,9%) • 5 (1,9%) • 5 (1,9%) • 2 (0,8%) • 4 (1,6%) |
| | VOR | <ul style="list-style-type: none"> • Ostra białaczka szpikowa: • Ostra białaczka limfoblastyczna: • Chłoniak: • Zespół mielodysplastyczny: • Przewlekła białaczka limfocytowa: • Niedokrwistość aplastyczna: • Przewlekła białaczka szpikowa: • Szpiczak mnogi: • Przewlekła choroba obturacyjna płuc: • Chłoniak Hodgkina: • Cukrzyca: | <ul style="list-style-type: none"> • 126 (48,8%) • 24 (9,3%) • 24 (9,3%) • 14 (5,4%) • 13 (5,0%) • 7 (2,7%) • 8 (3,1%) • 7 (2,7%) • 3 (1,2%) • 3 (1,2%) • 0 (0,0%) |
| GCAS | VOR | <ul style="list-style-type: none"> • Allogeniczny przeszczep komórek krwiotwórczych: • Autologiczny przeszczep komórek krwiotwórczych: • Ostra białaczka szpikowa: • Ostra białaczka limfoblastyczna: • Inne nowotwory hematologiczne: • Nowotwory narządów litych • Przeszczep narządu litégo: • Inne schorzenia niehematologiczne: | <ul style="list-style-type: none"> • 41 (22,9%) • 11 (6,1%) • 64 (35,8%) • 15 (8,4%) • 21 (11,7%) • 2 (1,1%) • 11 (6,1%) • 9 (6,2%) |
| | AmB | <ul style="list-style-type: none"> • Allogeniczny przeszczep komórek krwiotwórczych: • Autologiczny przeszczep komórek krwiotwórczych: • Ostra białaczka szpikowa: • Ostra białaczka limfoblastyczna: • Inne nowotwory hematologiczne: • Nowotwory narządów litych • Przeszczep narządu litégo: • Inne schorzenia niehematologiczne: | <ul style="list-style-type: none"> • 34 (20,7%) • 8 (4,9%) • 63 (38,4%) • 12 (7,3%) • 25 (15,2%) • 0 (0,0%) • 6 (3,7%) • 16 (9,8%) |
| Leenders 1998 | L-AmB | <ul style="list-style-type: none"> • Ostra białaczka nielimfocytowa/zespoły mielodysplastyczne: • Ostra białaczka limfocytowa (limfoblastyczna): • Przewlekłe białaczki: • Inny: | <ul style="list-style-type: none"> • 18 (56%) • 6 (19%) • 2 (6%) • 6 (19%) |
| | AmB | <ul style="list-style-type: none"> • Ostra białaczka nielimfocytowa/zespoły mielodysplastyczne: • Ostra białaczka limfocytowa (limfoblastyczna): • Przewlekłe białaczki: • Inny: | <ul style="list-style-type: none"> • 20 (59%) • 2 (6%) • 3 (9%) • 9 (26%) |

LRTD dolny odcinek dróg oddechowych (ang. *lower respiratory tract disease*);

Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

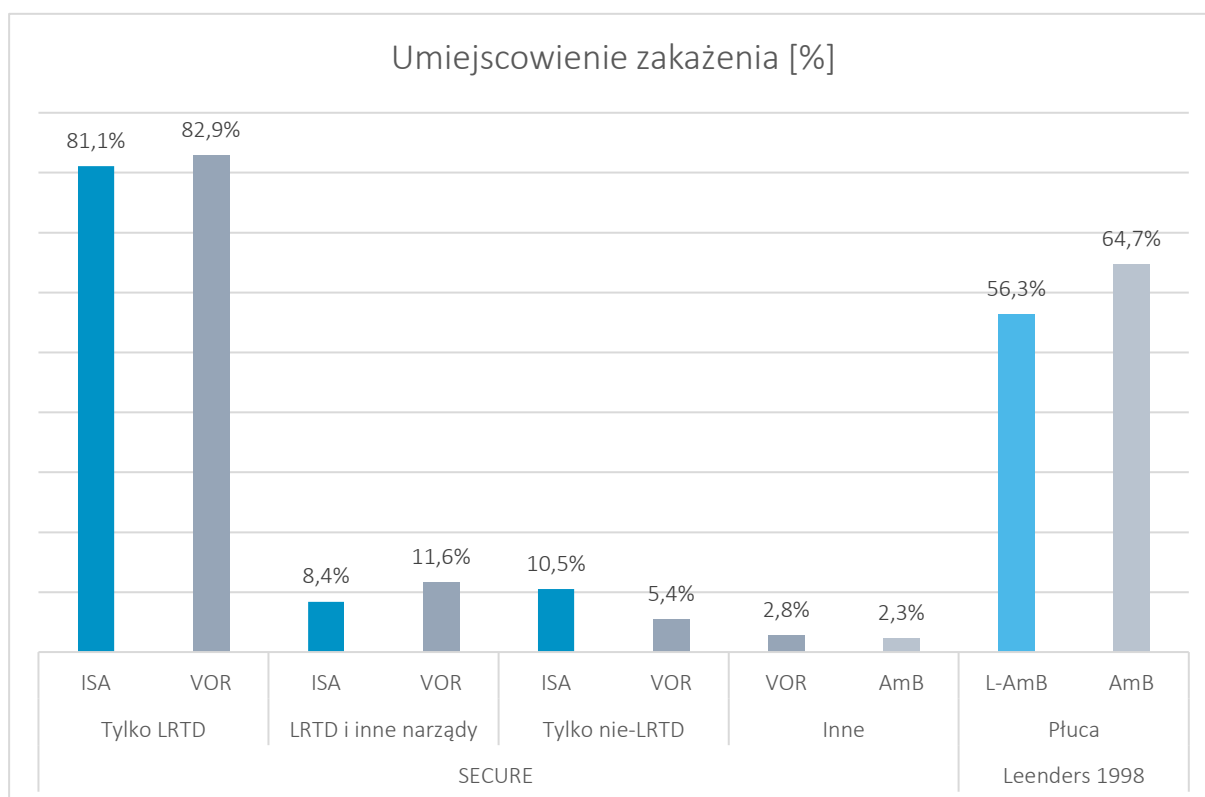
- IA inwazyjna aspergiloza;
- 1 Spośród 110 zakażeń, w których gatunek został zidentyfikowany na początku badania: *Aspergillus fumigatus* (85 pacjentów), *A. niger* (9 pacjentów), *A. flavus* (7 pacjentów), *A. terreus* (6 pacjentów), *A. glaucus* (1 pacjent), *A. nidulans* (1 pacjent), *A. sydowii* (1 pacjent);
- 2 *Fusarium spp. and Absidia spp.*;
- 3 *Saccharomyces cerevisiae* i *Cryptococcus neoformans*.

W zakresie umiejscowienia zakażenia udało się porównać badania *SECURE* oraz *Leenders 1998* – w próbie *GCAS* nie przedstawiono informacji o umiejscowieniu zakażenia w populacji opisanej w publikacji *Herbrecht 2015*. W obu badaniach u większości chorych zakażenie było zlokalizowane w dolnych drogach oddechowych (w próbie *Leenders 1998* sprecyzowano, że podejrzewana aspergiloza płucna dotyczyła 56-65% chorych) – od 56% do 83%. W próbie *SECURE* podano, że zakażenia zlokalizowane w dolnych drogach oddechowych oraz jednocześnie w innych narządach dotyczyły niewielkiego odsetka pacjentów (8-12%), natomiast zakażenia zlokalizowane poza dolnymi drogami oddechowymi dotyczyły około 5-10% chorych.

Porównując populacje analizowanych badań względem współistniejącej choroby głównej lub stanu pacjenta (np. po przeszczepieniu komórek autologicznych), odnotowano, że w badaniach uwzględniano najczęściej chorych z ostrą białaczką szpikową – choroba ta dotyczyła 38-49% pacjentów badania *SECURE* oraz 36-38% pacjentów badania *GCAS*. W próbie *Leenders 1998* podano, że ostrą białaczkę nie-limfocytową (a więc białaczkę szpikową), lub zespół mieloblastyczny miało 56-59% chorych. Notowano również spory udział ostrej białaczki limfoblastycznej (6-12%), natomiast pozostałe schorzenia lub stany pacjenta związane z obniżoną odpornością, rozpatrywane osobno, stanowiły niewielki odsetek ocenianej populacji. Podkreślić należy również stosunkowo duży udział pacjentów z allogenicznym przeszczepem komórek krwiotwórczych, których raportowano w próbie *GCAS* (około 22%).

Informacje o odsetku pacjentów z określonym umiejscowieniem zakażenia grzybiczego, a także porównanie odsetka pacjentów z ostrą białaczką szpikową lub ostrą białaczką limfoblastyczną podsumowano na wykresach poniżej.

Wykres 9. Porównywanie populacji w badaniach włączonych w badania włączonych do metaanalizy sieciowej; chorzy z inwazyjną chorobą grzybiczą: umiejscowienie zakażenia.

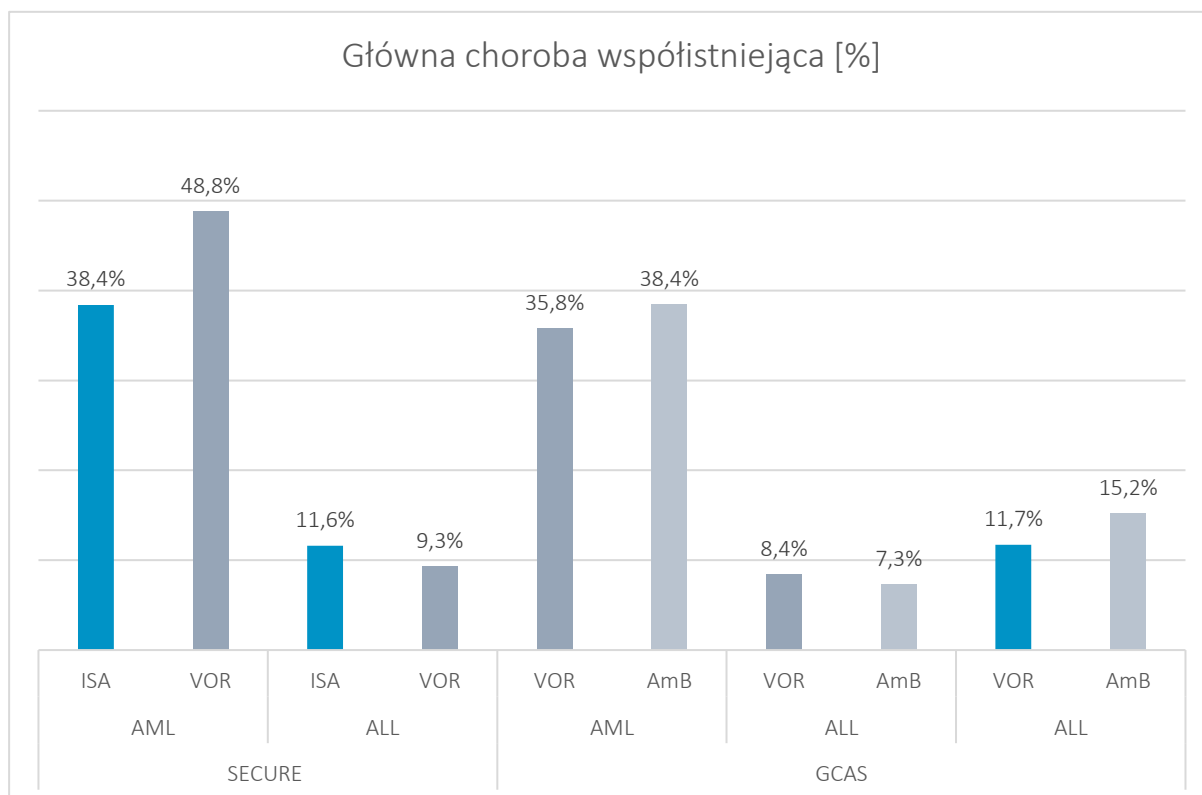


LRTD dolne drogi oddechowe (ang. *lower respiratory tract disease*).

Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

Wykres 10. Porównywanie populacji w badaniach włączonych w badaniach włączonych do metaanalizy sieciowej; chorzy z inwazyjną chorobą grzybiczą: główna choroba współistniejąca.



AML – ostra białaczka szpikowa;

ALL – ostra białaczka limfoblastyczna

10.2.3 Interwencje

Szczegóły dotyczące dawkowania leków i czasu trwania terapii w badaniach włączonych do metaanalizy sieciowej przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 71. Interwencje porównywane w badaniach włączonych do metaanalizy sieciowej; chorzy z inwazyjną chorobą grzybiczą: schemat i dawkowanie poszczególnych terapii uwzględnionych w metaanalizie sieciowej.

| Schemat (węzeł sieci) | Badania | Dawkowanie | Czas trwania terapii (plano- wany) | Mediana (za- kres) ekspozycji na leczenie |
|-----------------------------|---------|---|--|--|
| Oceniana interwencja | | | | |
| Izawukonazol (ISA) | SECURE | Siarczan izawukonazonium 372 mg (odpowiada 200 mg izawukonazolu) podawany dożylnie 3 razy dziennie w dniach 1 i 2, następnie izawukonazol podawany dożylnie lub doustnie w dawce 200 mg raz dziennie (po 12 godzinach od podania chorzy otrzymywali również placebo, aby utrzymać zaślepienie względem worykonazolu podawanego dwa razy dziennie) w dniach 3 i kolejnych. | Leczenie prowa- dzono maksy- malnie przez 84 dni | 45 dni całkowi- tego dawkowa- nia (IQR: 13-83; 5 dożylnie, 60 doustnie) ¹ |

Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

| Schemat (węzeł sieci) | Badania | Dawkowanie | Czas trwania terapii (plano- wany) | Mediana (zakres) ekspozycji na leczenie |
|--|---------------|--|--|--|
| | | <p>–W badaniu nie dozwolono monitorowania terapeutycznych dawek leku (w celu utrzymania zaślepienia).</p> <p>–Nie podano informacji odnośnie dozwolonego/zabronionego leczenia dodatkowego.</p> | | |
| Wybrane komparatory | | | | |
| Liposomalna amfoterycyna B (L-AmB) | Leenders 1998 | <p>Liposomalna amfoterycyna B w dawce 5 mg/kg mc. na dobę podawana dożylnie. L-AmB podawana od razu w pełnej dawce, we wlewie trwającym > 45 min., bez konieczności zakładania wkłucia centralnego.</p> <p>Po 2 tygodniach, jeśli liczba neutrofilów wyniosła >0,5 × 10⁹/l dawkę leku zredukowano do 3 mg/kg mc. na dobę (w przeciwnym razie pełną dawkę podawano do czasu gdy liczba neutrofilów pozostawała poniżej wyznaczonej granicy).</p> <p>Modyfikacja dawkowania wg ustalonych kryteriów.²</p> <p>Zakończenie leczenia wg ustalonych kryteriów.³</p> | bd. | 14,5 (2-149) dni |
| Interwencje stanowiące wspólny komparator | | | | |
| | SECURE | <p>Worykonazol w dawce 6 mg/kg masy ciała dożylnie, 2 razy dziennie w 1 dniu, następnie w dawce 4 mg/kg masy ciała dożylnie, 2 razy dziennie, w 2 dniu. Od dnia 3 worykonazol podawano dwa razy dziennie, w formie dożylnej (4 mg/kg masy ciała dwa razy dziennie), lub doustnej (200 mg dwa razy dziennie).</p> <p>–W badaniu nie dozwolono monitorowania terapeutycznych dawek leku (w celu utrzymania zaślepienia).</p> <p>–Nie podano informacji odnośnie dozwolonego/zabronionego leczenia dodatkowego.</p> | Leczenie prowadzono maksymalnie przez 84 dni | 47 dni całkowitego dawkowania (IQR: 13-83; 5 dożylnie, 53 doustnie) ¹ |
| Worykonazol (VOR) | GCAS | <p>Worykonazol w dawce 6 mg/kg masy ciała dożylnie 2× dziennie w dniu 1, następnie w dawce 4 mg/kg masy ciała, 2 razy dziennie przez przynajmniej 7 dni. Po tym czasie można było zmienić lek na postać doustną w dawce 200 mg 2× dziennie.</p> <p>W przypadku nietolerancji leczenia lub braku odpowiedzi leczenie mogło zostać zmienione na inną licencjonowaną terapię przeciwgrzybiczą i kontynuowane bez wykluczenia pacjenta z analizy.</p> <p>Zakończenie leczenia wg ustalonych kryteriów.⁴</p> | Planowany czas trwania terapii 12 tygodni (84 dni) | 77 dni (zakres: 2-84), w tym dożylnie mediana 10 dni (zakres: 2-78); średnia dzienna dawka 7,87 mg/kg (zakres: 4,48-10,87) dla podań dożylnych i 416 mg (zakres: 200-750) dla podań doustnych ⁵ |
| Amfoterycyna B (AmB) | Leenders 1998 | <p>Amfoterycyna B w dawce 1 mg/kg mc. na dobę podawana dożylnie. Dawkę AmB zwiększano stopniowo do pełnej dawki (1 mg) w ciągu 24 godzin i podawano we wlewie trwającym > 6 godzin; zalecano założenie wkłucia centralnego.</p> <p>Po 2 tygodniach, jeśli liczba neutrofilów wyniosła >0,5 × 10⁹/l dawkę leku zredukowano do 0,7 mg/kg mc. na dobę (w przeciwnym razie pełną dawkę podawano do</p> | bd. | 16,5 (4-76) dni |

Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

| Schemat (węzeł sieci) | Badania | Dawkowanie | Czas trwania terapii (planowany) | Mediana (zakres) ekspozycji na leczenie |
|-----------------------|---------|--|---|--|
| | | <p>czasu gdy liczba neutrofilów pozostawała poniżej wyznaczonej granicy).</p> <p>Dozwolono suplementację sodu przez wlewem AmB, celem zapobiegania nefrotoksyczności, dopuszczono stosowanie leków zapobiegającym ostrym reakcjom.</p> <p>Modyfikacja dawkowania wg ustalonych kryteriów.²</p> <p>Zakończenie leczenia wg ustalonych kryteriów.³</p> | | |
| | GCAS | <p>Amfoterycyna B w dawce 1,0-1,5 mg/kg mc. 1× dziennie podawana dożylnie.</p> <p>W przypadku nietolerancji leczenia lub braku odpowiedzi leczenie mogło zostać zmienione na inną licencjonowaną terapię przeciwgrzybiczą i kontynuowane bez wykluczenia pacjenta z analizy.</p> <p>Zakończenie leczenia wg ustalonych kryteriów.⁴</p> | <p>Planowany czas trwania terapii 12 tygodni (84 dni)</p> | <p>10 dni (zakres: 1-84); średnia dzienna dawka 0,97 mg/kg (zakres: 0,27-1,50)⁶</p> |

- 400 (78%) pacjentów zmieniło dawkowanie dożylne na doustne (194 dla ISA i 206 dla VOR);
- Modyfikacja dawki leku wymagana w przypadku zwiększenia kreatyniny w surowicy z wartości prawidłowej do $\geq 300\%$ lub z wartości wyjściowo podwyższonej do $\geq 200\%$. Leczenie było wówczas wycofywane na 2 dni i następnie gdy stężenie kreatyniny zmniejszyło się leczenie wznawiano w wielkości połowy dawki. Jeśli stężenie kreatyniny nie wzrosło, dawka leku była ponownie zwiększana do wartości pełnej dawki; jeśli stężenie kreatyniny w surowicy utrzymywało się na wysokim poziomie po 5 dniach stosowania zmniejszonej dawki, następowało całkowite zakończenie leczenia;
- Całkowite zakończenie leczenia następowało w przypadku wystąpienia utrzymującego się zwiększenia stężenia kreatyniny w surowicy, innych ciężkich (*serious*) AEs uznanych przez lekarza prowadzącego za związane z leczeniem lub na prośbę pacjenta lub lekarza;
- Całkowite zakończenie leczenia następowało w przypadku wystąpienia poważnych (*severe*) AEs, w przypadku dwukrotnego zwiększenia początkowej wartości kreatyniny w surowicy lub uzyskania wartości $> 3,0$ mg/dl ($265 \mu\text{mol/l}$) jeśli początkowa wartość była $> 1,5$ mg/dl ($133 \mu\text{mol/l}$), lub w przypadku zwiększenia aktywności aminotransferazy $> 5 \times$ GGN lub $> 10 \times$ GGN jeśli wartość początkowa wynosiła $> 2 \times$ GGN;
- Inną licencjonowaną terapię przeciwgrzybiczą zastosowano u 52 pacjentów w grupie worykonazolu. Pierwszą inną zarejestrowaną terapię przeciwgrzybiczą był deoksycholan amfoterycyny B u 20 pacjentów, lipidowy preparat amfoterycyny B u 14, itraconazol u 17 i połączenie skojarzone u 1;
- W ciągu pierwszych 14 dni terapii u 13 pacjentów wstrzymano podawanie amfoterycyny B na ponad 1 dzień. Inną licencjonowaną terapię przeciwgrzybiczą podano 107 pacjentom w grupie amfoterycyny B. Pierwszą inną licencjonowaną terapię przeciwgrzybiczą był preparat lipidowy zawierający amfoterycynę B u 47 pacjentów, itraconazol u 38 i inny lek przeciwgrzybiczy lub połączenie leków u 22.

Izawukonazol, stanowiący ocenianą interwencję oraz liposomalną amfoterycynę B, która stanowiła wybrany komparator, podawano w standardowych dawkach, dopuszczanych przez zapisy odpowiednich charakterystyk produktów leczniczych. Z punktu widzenia porównania pośredniego, istotną kwestię stanowiła zgodność dawkowania w poszczególnych badaniach interwencji, które stanowiły elementy pośredni w analizowanej sieci: worykonazolu oraz amfoterycyny B.

Worakonazol stosowano w badaniu *SECURE* oraz *GCAS*. W obu tych badaniach leczenie prowadzono maksymalnie przez 84 dni, a długoterminowe leczenie dożylne lub doustne prowadzono w podobnym dawkowaniu: 4 mg/kg masy ciała dwa razy dziennie w postaci dożylnej, lub 200 mg dwa razy dziennie w postaci doustnej. W obu badaniach leczenie rozpoczynano od dawki dożylnej 6 mg/kg masy ciała pacjenta podawanej 2 razy dziennie, a w kolejnych dniach stosowano już dawkowanie dożylne 4 mg/kg masy ciała dwa razy dziennie. Badania różniły się czasem, po którym umożliwiono pacjentom przejście

Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

na formę doustną leku – w badaniu *SECURE* chorzy mogli otrzymać taką postać leku już w 3 dniu leczenia, podczas gdy w badaniu *GCAS* leczenie doustne można było wprowadzić dopiero po ukończeniu przynajmniej 7 dni leczenia dożylnego. Mediana czasu podawania leku różniła się jednak pomiędzy badaniami, pomimo takiego samego maksymalnego okresu leczenia – mediana czasu podawania worykonazolu w badaniu *SECURE* wyniosła 47 dni (5 dni terapia dożylna, 53 doustna), podczas gdy w badaniu *GCAS* wynosiła 77 dni (10 dni mediana podania dożylnego). Dodatkowo, w badaniu *GCAS* dopuszczono zastosowanie innej licencjonowanej terapii przeciwgrzybiczej lub zamianę worykonazolu na taką terapię – ogółem, 52/144 (38,2%) otrzymało takie leczenie (w tym 20 [13,9%] pacjentów otrzymało AmB, natomiast 17 [11,8%] – L-AmB). W badaniu *SECURE* nie podano informacji o dozwolonym dodatkowym leczeniu.

Amfoterycyna B (AmB) była stosowana w badaniach *Leenders 1998* oraz *GCAS*, i w obu tych próbach lek podawano w zbliżonej dawce, odpowiednio 1 mg/kg masy ciała oraz od 1 do 1,5 mg/kg masy ciała, w postaci wlewów dożylnych raz na dobę. W badaniu *Leenders 1998* po 2 tygodniach leczenia, jeśli pacjent posiadał odpowiednią liczbę neutrofilów, dopuszczono zmniejszenie dawki do 0,7 mg/kg masy ciała. Pomimo niewielkich różnic w dawkowaniu AmB w porównaniu do badania *Leenders 1998*, średnia dawka leku w badaniu *Herbrecht 2002* wyniosła 0,97 mg/kg, a więc była zbliżona do tej zadeklarowanej w próbie *Leenders 1998*. Mediana czasu podawania leku była nieco dłuższa w próbie *Leenders 1998* i wyniosła 16,5 dnia, w porównaniu do 10 dni w badaniu *GCAS*.

10.2.4 Ocena wyników

W analizowanych badaniach oceniano śmiertelność całkowitą pacjentów (zgon z jakiejkolwiek przyczyny) oraz odpowiedź na stosowane leczenie, więc te punkty końcowe zostały wybrane w ocenie porównania pośredniego. W ramach analizy zaplanowano również porównanie pośrednie bezpieczeństwa stosowanego leczenia, ale sposób prezentacji wyników tej oceny oraz jej zakres w poszczególnych badaniach nie pozwolił na przeprowadzenie porównania bezpieczeństwa izawukonazolu z liposomalną amfoterycyną B.

W tabeli poniżej zebrano definicje punktów końcowych oceny skuteczności klinicznej, wykorzystane w porównaniu pośrednim.

Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

Tabela 72. Punkty końcowe uwzględnione w porównaniu pośrednim wraz z ich definicją w poszczególnych badaniach.

| Badanie | Śmiertelność całkowita - zgon z jakiegokolwiek przyczyny | Odpowiedź na leczenie |
|---------------|---|--|
| SECURE | Zgon z jakiegokolwiek przyczyny w określonym czasie od randomizacji (42 lub 84 dni, zależnie od oceny). Pacjenci o nieznanym statusie przeżycia w momencie oceny byli kwalifikowani jako chorzy ze zgonem (podejście zaakceptowane przez FDA) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ocenę odpowiedzi na leczenie prowadziła niezależna komisja ▪ Ogólna odpowiedź na leczenie była wypadkową odpowiedzi klinicznej, mykologicznej oraz radiologicznej ▪ Kliniczna odpowiedź na leczenie, powodzenie leczenia: <ul style="list-style-type: none"> • Ustąpienie wszystkich podmiotowych i przedmiotowych objawów klinicznych przypisywanych IFD. • Częściowe ustąpienie podmiotowych i przedmiotowych objawów klinicznych przypisywanych IFD. ▪ Mykologiczna odpowiedź na leczenie, powodzenie leczenia: <ul style="list-style-type: none"> • Eradykacja patogenu. • Przepuszczalna eradykacja patogenu. ▪ Radiologiczna odpowiedź na leczenie, powodzenie leczenia: <ul style="list-style-type: none"> • Powodzenie leczenia po 42 dniach: poprawa o $\geq 25\%$ względem stanu wyjściowego • Powodzenie leczenia po 84 dniach: poprawa o $\geq 50\%$ względem stanu wyjściowego • Powodzenie leczenia na końcu leczenia (EOT): w przypadku zakończenia leczenia przed 42 dniem: poprawa o $\geq 25\%$ od stanu wyjściowego, w przypadku, gdy zakończenie nastąpiło po 42 dniu: poprawa $\geq 50\%$ |
| GCAS | W badaniu analizę zgonów prowadzono w kontekście analizy przeżycia i przedstawiono odsetki pacjentów przeżywających w okresie obserwacji | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Przez ogólną odpowiedź na leczenie rozumiano uzyskanie całkowitej lub częściowej odpowiedzi na leczenie ▪ Odpowiedź całkowitą zdefiniowano jako ustąpienie wszystkich objawów klinicznych choroby i zanik przynajmniej 90% obserwowanych zmian powstałych w wyniku inwazyjnej aspergilozy w obrazie radiologicznym ▪ Odpowiedź częściową zdefiniowano jako ustąpienie objawów klinicznych choroby i zanik $> 50\%$ obserwowanych zmian w obrazie radiologicznym |
| Leenders 1998 | Zgon z jakiegokolwiek przyczyny w określonym czasie od randomizacji (koniec leczenia + 4 dodatkowe tygodnie obserwacji) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Przez ogólną odpowiedź na leczenie rozumiano uzyskanie całkowitej lub częściowej odpowiedzi na leczenie ▪ Całkowitą odpowiedź zdefiniowano jako normalizację wszystkich objawów obserwowanych przed |

Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

| Badanie | Śmiertelność całkowita - zgon z jakiegokolwiek przyczyny | Odpowiedź na leczenie |
|---------|--|---|
| | | leczeniem wraz z poprawą obrazu rentgenowskiego klatki piersiowej ■ Częściową odpowiedź zdefiniowano przez zmniejszenie objawów choroby obserwowanych przed leczeniem oraz ustabilizowane zmiany lub poprawa w ocenie rentgenowskiej klatki piersiowej |

Śmiertelność jako obiektywny punkt końcowy nie wymagała specjalnej definicji – w każdym z badań ocenę tego punktu końcowego prowadzono monitorując liczbę zgonów w danym czasie. W badaniu *SECURE* jako zdarzenie zgonu liczono również przypadki pacjentów, którzy mieli nieznaną status przeżycia w momencie oceny – w pozostałych badaniach nie podano takiej informacji, więc nie jest jasne, czy postępowano podobnie. Niemniej jednak, postępowanie to w ramach badania *SECURE* należy uznać za konserwatywne, gdyż może zawyżać liczbę zgonów pacjentów podczas terapii izawukonazolem i tym samym obniżać jego ocenę skuteczności. Z kolei, w badaniu *GCAS* przedstawiono odsetek chorych przeżywających w danym czasie, więc aby uzyskać liczbę zgonów przyjęto, że będzie ona równa 1 - częstość przeżycia, co również było konserwatywnym założeniem, gdyż w przypadku stosowania cenzorowania pacjentów, liczba zgonów obliczona w ten sposób również byłaby zawyżana.

W badaniu *SECURE* podano definicje klinicznej, mykologicznej oraz radiologicznej odpowiedzi na leczenie i zdefiniowano powodzenie terapii w ramach każdej z tych kategorii. Przez powodzenie terapii w ramach odpowiedzi klinicznej rozumiano całkowite lub częściowe ustąpienie wszystkich klinicznych objawów choroby, oraz poprawę wyników badań fizykalnych. Powodzenie terapii w kategorii odpowiedzi mykologicznej rozumiano przez eradykację lub przypuszczalną eradykację patogenu, natomiast powodzenie leczenia w kategorii odpowiedzi radiologicznej zdefiniowano w zależności od punktu czasowego oceny (42, 84 dzień oraz koniec leczenia) i rozumiany był jako poprawa wyniku oceny radiologicznej o przynajmniej 25% (krótszy okres oceny), lub przynajmniej 50% (dłuższy okres oceny). Z kolei, w badaniu *GCAS* przez ogólną odpowiedź na leczenie rozumiano uzyskanie całkowitej lub częściowej odpowiedzi i w praktyce ogólną odpowiedź uzyskiwali pacjenci, u których odnotowano ustąpienie objawów klinicznych choroby i zanik > 50% obserwowanych zmian w obrazie radiologicznym. Nieco bardziej uogólnioną definicję ogólnej odpowiedzi na leczenie zastosowano w badaniu *Leenders 1998*, gdzie przez ogólną odpowiedź rozumiano uzyskanie odpowiedzi całkowitej lub częściowej, czyli zaniki lub zmniejszenie objawów choroby występujących przed leczeniem oraz stabilizacją lub poprawą obserwowaną w ocenie rentgenowskiej klatki piersiowej. Wobec tych definicji można zatem przyjąć, że przez ogólną odpowiedź na leczenie w analizowanych badaniach rozumiano całkowite lub częściowe ustąpienie objawów

Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

klinicznych inwazyjnej choroby grzybiczej, wraz z poprawą lub brakiem zmian w obrazie rentgenowskim narządu objętego zmianami chorobowymi.

10.3 Zakres przeprowadzonych analiz

Przedstawioną poniżej metaanalizę sieciową wykonano w celu porównania skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa izawukonazolu z lipidowymi postaciami amfoterycyny B, będącymi komparatorem w populacji chorych z inwazyjną aspergilozą – zdecydowano się na porównanie pośrednie z uwagi na brak badań umożliwiających bezpośrednie porównanie. W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono jedno badanie (*SECURE*), które oceniało izawukonazol w populacji chorych z między innymi inwazyjną aspergilozą, w porównaniu do worykonazolu – lek ten stanowił więc element umożliwiający porównanie pośrednie z innymi lekami. Odnaleziono również badanie *GCAS* (opisane w publikacjach *Herbrecht 2002* oraz *Herbrecht 2015*) w którym porównano worykonazol z amfoterycyną B, oraz badanie *Leenders 1998*, w którym porównano z kolei amfoterycynę B z liposomalną amfoterycyną B. Badania te umożliwiły porównanie izawukonazolu z liposomalną amfoterycyną B tworząc łańcuch porównania pośredniego przez worykonazol i amfoterycynę B.

W ramach obliczeń porównania pośredniego zaplanowano porównanie leków w zakresie oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa, jednak dostępność danych w odnalezionych badaniach pozwoliła na porównanie jedynie skuteczności klinicznej w zakresie ryzyka zgonu z jakiegokolwiek przyczyny oraz odpowiedzi na leczenie – definicje tych punktów końcowych w ramach każdego z badań wraz z dyskusją przedstawiono w rozdziale 10.2.4 powyżej. Zaplanowano, że podstawowy wariant oceny będzie prowadzony w populacji chorych z potwierdzoną lub prawdopodobną aspergilozą, określaną w badaniu *SECURE* jako populacja myITT (mykologiczna ITT). W badaniu *GCAS* uwzględniono pacjentów z aspergilozą i wyróżniono podgrupy chorych względem potwierdzenia infekcji grzybiczej – z uwagi na fakt, że w publikacji *Herbrecht 2015* uwzględniono podział pacjentów według kryteriów stosowanych również w badaniu *SECURE*, w obliczeniach wykorzystano jedynie dane z tej publikacji. W badaniu *Leenders 1998*, które było mało liczne (34 chorzy w grupie AmB oraz 32 chorzy w grupie L-AmB 5) uwzględniono chorych z różnymi infekcjami grzybiczymi, przy czym chorzy z udokumentowaną aspergilozą stanowili około 17% tej populacji (11/66), natomiast chorzy z podejrzeniem aspergilozy płucnej stanowili około 61% pacjentów (40/66) – w związku z tym, z badania wykorzystano dane dla całej ocenianej populacji. Ponieważ populacje analizowanych badań nie do końca odpowiadały populacji docelowej, zaplanowano dwie analizy wrażliwości, w których uwzględniono szersze populacje badań *SECURE* oraz *GCAS*. W pierwszej do

obliczeń wykorzystano dane dla populacji mITT badania *SECURE*, obejmującej chorych ogólnie z inwazyjną chorobą grzybiczą, ale potwierdzoną lub prawdopodobną. W kolejnej analizie wrażliwości wykorzystano dane dla najszerszej dostępnej populacji obu badań, ogólnie określoną jako chorych z potwierdzoną/prawdopodobną/możliwą inwazyjną chorobą grzybiczą – w wariantcie tym wykorzystano dane dla populacji ITT każdego z odnalezionych badań.

Analizy wrażliwości przeprowadzono jedynie w przypadku oceny zgonu z jakiegokolwiek przyczyny – ocenę odpowiedzi na leczenie w badaniu *SECURE* wykonano jedynie w populacji mITT, dlatego przeprowadzono tylko jeden wariant analizy, wykorzystujący te dane. Z badania *GCAS* wykorzystano analogiczne dane, czyli wyniki w populacji chorych z potwierdzoną/prawdopodobną inwazyjną chorobą grzybiczą (w przypadku tego badania – aspergilozą), natomiast z badania *Leenders 1998*, podobnie jak w pozostałych analizach, dane z populacji ITT.

W obliczeniach porównania pośredniego dla ocenianych dychotomicznych punktów końcowych, jakimi były zgon z jakiegokolwiek przyczyny oraz odpowiedź na leczenie wykorzystano jako dane wyjściowe liczbę pacjentów z ocenianym zdarzeniem oraz całkowitą liczbę pacjentów w danej grupie. Zakładano, że prawdopodobieństwo zaobserwowania danego zdarzenia u określonej liczby pacjentów w danym badaniu wynika z dwumianowego rozkładu i prawdopodobieństwo to modelowano w uogólnionym modelu regresji, gdzie funkcją wiążącą była funkcja logit, przekształcająca prawdopodobieństwo w logarytm szansy. Wynikiem obliczeń była zmienna losowa reprezentująca różnicę w logarytmie szansy wystąpienia zgonu pomiędzy wybranymi interwencjami (po przekształceniu eksponencjalnym – iloraz szans), której rozkład *posterior* (uzyskany w wyniku modelowania) podsumowano przez zaprezentowanie jego średniej wartości oraz 2,5% oraz 97,5% kwantyla – czyli 95% bayesowskiego przedziału wiarygodności (CrI).

Podsumowanie zastosowanych modeli statystycznych w zależności od rodzaju punktu końcowego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 73. Zestawienie ocenianych punktów końcowych, wykorzystanego modelu oraz wprowadzanych danych wyjściowych.

| Punkt końcowy | Zakładany rozkład | Funkcja wiążąca w modelu regresji | Wprowadzane dane |
|---|-------------------|-----------------------------------|--|
| Zgon z jakiegokolwiek przyczyny, ocena odpowiedzi na leczenie | dwumianowy | logit | Liczba chorych uzyskujących oceniany punkt końcowy, liczba wszystkich chorych w grupie |

Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

Wszystkie opisywane modele statystyczne opracowano na podstawie modeli referencyjnych opisanych w dokumencie wydanym przez NICE DSU (*Dias 2016*), dostępnym na stronach internetowych Uniwersytetu Bristolskiego. Obliczenia przeprowadzono w programie R (wersja 4.1.0, *R 2021*), wykorzystując pakiet *gemtc* w wersji 1.0-1 (*Valkenhoef 2021*). Parametry modelu, zgodnie z wnioskowaniem bayesowskim, traktowano jako zmienne losowe, których rozkłady *a posteriori* szacowane były metodą łańcuchów Markowa Monte Carlo (MCMC), w iteracyjnym procesie obejmującym 450 000 powtórzeń (z czego pierwsze 200 000 odrzucano z końcowej analizy jako niepewne), prowadzonych równolegle w 4 różnych łańcuchach (ogółem, wykorzystano w obliczeniach 1 000 000 próbkowań). Rozkłady *a priori* dla szacowanych parametrów wybrano tak, by wprowadzały jak najmniej informacji do modelu (ang. *non-informative priors*) – przyjęto domyślne wartości tych parametrów ustalone automatycznie przez pakiet *gemtc*.

W ramach analizy porównania pośredniego obliczono również ranking danego leku względem pozostałych leków uwzględnionych w porównaniu pośrednim – dla każdego leku podano więc prawdopodobieństwo bycia najlepszym lekiem spośród ocenianych (ranga nr 1), drugim w kolejności (ranga nr 2) itd. Wyniki rankingu podsumowano w opisie każdego z analizowanych punktów końcowych. Dodatkowo, wyznaczano również parametr SUCRA (z ang. *surface under the cumulative ranking*), czyli pole powierzchni pod krzywą skumulowanego rankingu. Parametr ten jest liczbową wypadkową wszystkich rang, wyskalowaną w ten sposób, że przyjmuje wartości od 0 do 100 (zero w przypadku 100% prawdopodobieństwa uzyskania najgorszej rangi przez dane leczenie, oraz 100 w przypadku 100% prawdopodobieństwa uzyskania rangi nr 1). Parametr ten wskazuje więc na przekonanie, że lek będzie najlepszym lub najgorszym w sieci, a im wyższa jego wartość, tym bardziej pewne, że lek będzie najlepszy. Parametr ten może być również interpretowany jako średnia proporcja terapii gorszych niż rozpatrywana (*Rücker 2015, Urata 2021*).

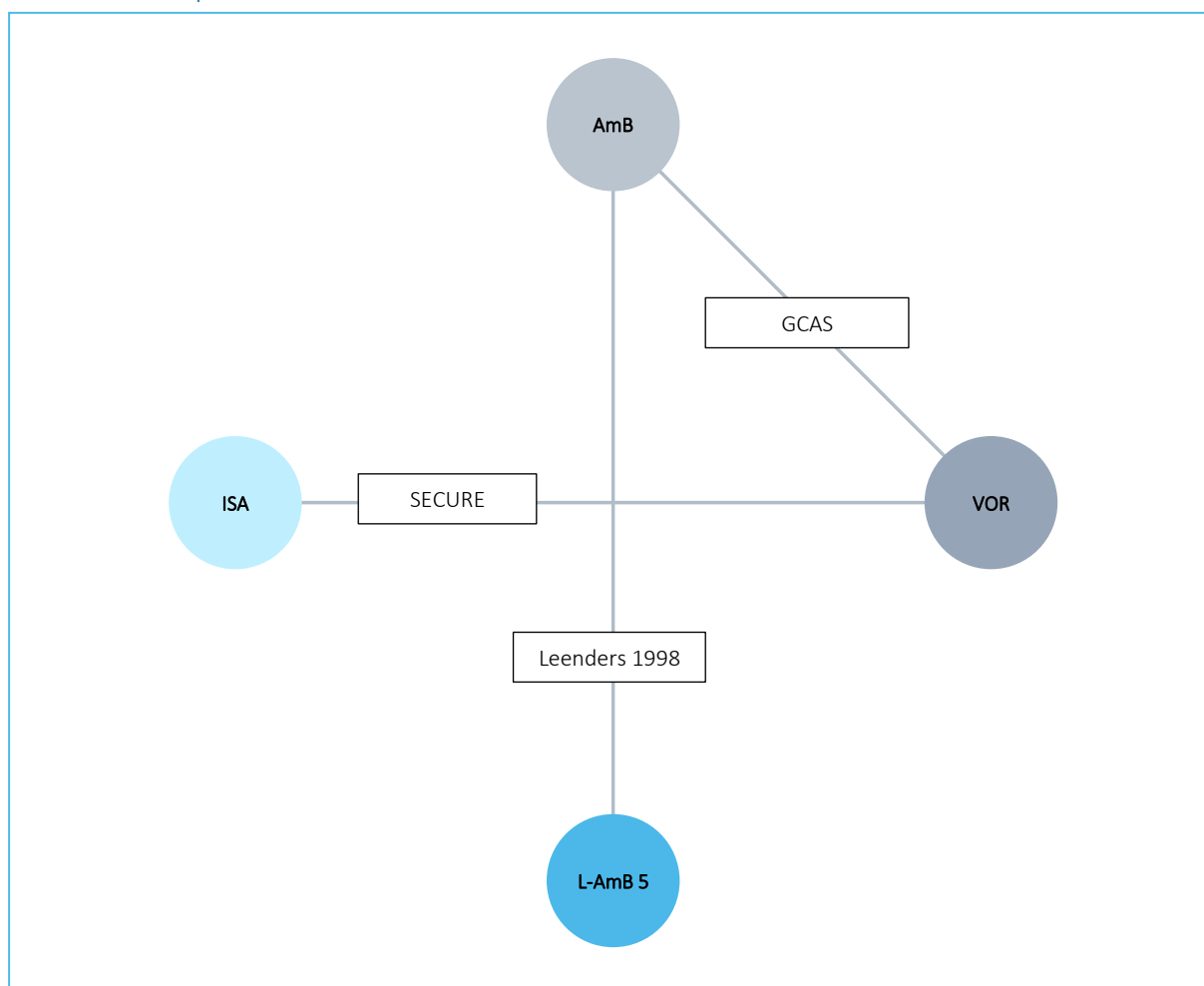
10.4 Skuteczność kliniczna

W ocenie porównania pośredniego uwzględniono dwa punkty końcowe – ocenę ryzyka zgonu z jakiegokolwiek przyczyny oraz ocenę odpowiedzi na leczenie. W każdym z przeprowadzonych wariantów obliczeń wykorzystano dane z 3 badań: *GCAS*, *SECURE* oraz *Leenders 1998*, których interwencje tworzyły sieć zależności przedstawioną na wykresie poniżej.

Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

Wykres 11. Sieć zależności pomiędzy interwencjami ocenianymi w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim.



10.4.1 Śmiertelność całkowita - zgon z jakiegokolwiek przyczyny

10.4.1.1 Analiza podstawowa – populacja chorych z potwierdzoną/prawdopodobną aspergilozą

W wariancie podstawowym analizy zgonu z jakiegokolwiek przyczyny uwzględniono dane dla pacjentów z potwierdzoną lub prawdopodobną aspergilozą – podsumowano je w tabeli poniżej.

Tabela 74. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim – zgon z jakiegokolwiek przyczyny, analiza podstawowa.

| Badanie | Porównanie | Punkt czasowy oceny | Interwencja, n/N (%*) | Kontrola, n/N (%*) |
|---------|------------|---------------------|------------------------------|------------------------------|
| GCAS | VOR vs AmB | 84 dzień | 37 [^] /124 (29,8%) | 51 [^] /113 (45,1%) |
| SECURE | ISA vs VOR | 84 dzień | 35/123 (28,5%) | 39/108 (36,1%) |

Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

| Badanie | Porównanie | Punkt czasowy oceny | Interwencja, n/N (%*) | Kontrola, n/N (%*) |
|----------------------|----------------|---------------------|-----------------------|--------------------|
| <i>Leenders 1998</i> | L-AmB 5 vs AmB | EOT + 4 tyg. | 7/32 (21,9%) | 13/34 (38,2%) |

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ w badaniu *Herbrecht 2002* podano odsetki pacjentów pozostających przy życiu w momencie oceny, w podziale na populacje chorych z potwierdzoną oraz prawdopodobną aspergilozą – za odsetek zgonów przyjęto 1-odsetek przeżywających, a dane dla obu podgrup zsumowano; odsetek przeżywających w grupie VOR wynosił 73% wśród chorych z prawdopodobną aspergilozą oraz 62,9% z potwierdzoną aspergilozą; odsetki te w grupie AmB wyniosły odpowiednio 52,8% oraz 62,5%.

Wyniki porównania pośredniego dla izawukonazolu w porównaniu z pozostałymi interwencjami uwzględnionymi w ramach porównania pośredniego podsumowano w tabeli poniżej. Wartości parametru DIC były zbliżone w przypadku obu modeli, przy czym w przypadku modelu efektów stałych (*fixed*) wartość ta była nieco niższa, w związku z czym model ten wybrano jako lepiej dopasowujący analizowane dane. Wyróżniono pogrubioną czcionką istotne statycznie wyniki.

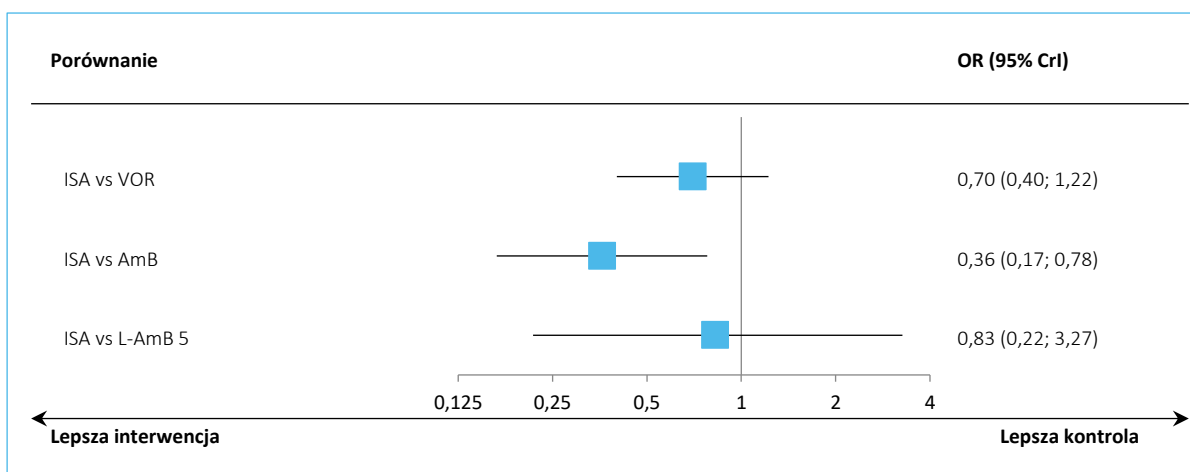
Tabela 75. Wyniki porównania pośredniego – zgon z jakiegokolwiek przyczyny, analiza podstawowa.

| Porównanie | Średnia OR (95% CrI) | |
|----------------|------------------------------------|------------------------------|
| | <u>Model fixed</u> DIC = 12,113 | Model random DIC = 12,115 |
| ISA vs VOR | 0,70 (0,40; 1,22) | 0,70 (0,24; 2,05) |
| ISA vs AmB | 0,36 (0,17; 0,78) | 0,36 (0,08; 1,64) |
| ISA vs L-AmB 5 | 0,83 (0,22; 3,27) | 0,83 (0,11; 6,55) |

Nie odnotowano znamienych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami we wpływie na częstość zgonów: OR = 0,83 (95% CrI: 0,22; 3,27).

Wyniki oceny w modelu *fixed* podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 12. Wyniki porównania pośredniego – zgon z jakiegokolwiek przyczyny, analiza podstawowa – model efektów stałych (*fixed*).



Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

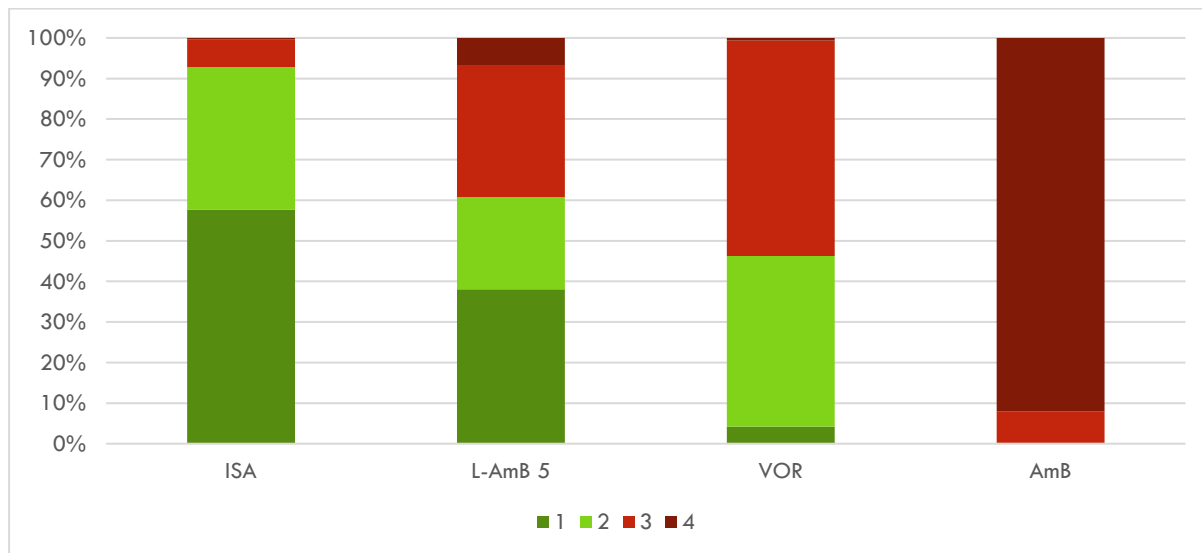
W tabeli poniżej zamieszczono wyniki oceny rankingu poszczególnych leków – prawdopodobieństwo bycia najlepszą interwencją wśród wszystkich ocenianych (ranga nr 1), drugą z kolei itd. Dodatkowo przedstawiono również wartość parametru SUCRA.

Tabela 76. Ranking interwencji ocenianych w ramach porównania pośredniego – zgon z jakiegokolwiek przyczyny, analiza podstawowa; model efektów stałych (*fixed*).

| Interwencja/Ranga | 1 | 2 | 3 | 4 | SUCRA |
|-------------------|-------|-------|-------|-------|-------|
| ISA | 57,7% | 35,1% | 6,8% | 0,4% | 83,4% |
| L-AmB 5 | 38,1% | 22,7% | 32,3% | 6,9% | 64,0% |
| VOR | 4,2% | 42,0% | 53,2% | 0,6% | 50,0% |
| AmB | 0,0% | 0,2% | 7,7% | 92,1% | 2,7% |

Izawukonazol miał największe prawdopodobieństwo bycia najbardziej skuteczną terapią w zakresie rozpatrywanego punktu końcowego – 57,7%, co potwierdził również wynik parametru SUCRA (83,4%). Dodatkowo, ranking terapii ocenianych w ramach porównania pośredniego podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 13. Ranking interwencji ocenianych w ramach porównania pośredniego – zgon z jakiegokolwiek przyczyny, analiza podstawowa; model efektów stałych (*fixed*).



W tabeli poniżej podsumowano z kolei wzajemną efektywność wszystkich terapii uwzględnionych w ramach porównania pośredniego. Wyniki przedstawiono dla porównania interwencji w kolumnie z interwencją danego wiersza – kolejność kolumn odzwierciedla ranking leków. Istotnie statystycznie wyniki wyróżniono pogrubioną czcionką.

Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

Tabela 77. Wzajemna efektywność terapii uwzględnionych w porównaniu pośrednim, uszeregowana według rankingu skuteczności – zgon z jakiegokolwiek przyczyny, analiza podstawowa; model efektów stałych (*fixed*); dane jako średnie OR (95% CrI).

| | | | |
|--------------------------|-------------------|--------------------------|-----|
| ISA | | | |
| 0,83 (0,22; 3,27) | L-AmB 5 | | |
| 0,70 (0,40; 1,22) | 0,85 (0,24; 2,87) | VOR | |
| 0,36 (0,17; 0,78) | 0,44 (0,14; 1,29) | 0,51 (0,30; 0,88) | AmB |

10.4.1.2 Analiza wrażliwości 1 – populacja chorych z potwierdzoną/prawdopodobną inwazyjną chorobą grzybiczą

W analizie wrażliwości 1 testowano wpływ uwzględnienia szerszej populacji (chorzy nie tylko z aspergilozą, ale ogółem z inwazyjną chorobą grzybiczą, potwierdzoną lub prawdopodobną) na wyniki oceny efektywności izowukonazolu w porównaniu do amfoterycyny B w postaci liposomalnej. Dane wyjściowe wykorzystane w tym wariancie analizy podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 78. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim – zgon z jakiegokolwiek przyczyny, analiza wrażliwości 1.

| Badanie | Porównanie | Punkt czasowy oceny | Interwencja, n/N (%*) | Kontrola, n/N (%*) |
|---------------|----------------|---------------------|------------------------------|------------------------------|
| GCAS | VOR vs AmB | 84 dzień | 37 [^] /124 (29,8%) | 51 [^] /113 (45,1%) |
| SECURE | ISA vs VOR | 84 dzień | 43/143 (30,1%) | 48/129 (37,2%) |
| Leenders 1998 | L-AmB 5 vs AmB | EOT + 4 tyg. | 7/32 (21,9%) | 13/34 (38,2%) |

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] w badaniu *Herbrecht 2002* podano odsetki pacjentów pozostających przy życiu w momencie oceny, w podziale na populację chorych z potwierdzoną oraz prawdopodobną aspergilozą – za odsetek zgonów przyjęto 1-odsetek przeżywających, a dane dla obu podgrup zsumowano; odsetek przeżywających w grupie VOR wynosił 73% wśród chorych z prawdopodobną aspergilozą oraz 62,9% z potwierdzoną aspergilozą; odsetki te w grupie AmB wyniosły odpowiednio 52,8% oraz 62,5%.

Wyniki porównania pośredniego dla izawukonazolu w porównaniu z pozostałymi interwencjami uwzględnionymi w ramach porównania pośredniego podsumowano w tabeli poniżej. Wartości parametru DIC były zbliżone w przypadku obu modeli, przy czym w przypadku modelu efektów losowych (*random*) wartość ta była nieco niższa, w związku z czym model ten wybrano jako lepiej dopasowujący analizowane dane. Wyróżniono pogrubioną czcionką istotne statycznie wyniki.

Tabela 79. Wyniki porównania pośredniego – zgon z jakiegokolwiek przyczyny, analiza wrażliwości 1.

| Porównanie | Średnia OR (95% CrI) | |
|------------|-----------------------------|------------------------------|
| | Model fixed DIC = 12,103 | Model random DIC = 12,088 |
| ISA vs VOR | 0,72 (0,44; 1,20) | 0,72 (0,25; 2,07) |

Cresemba® (izawukonazol)

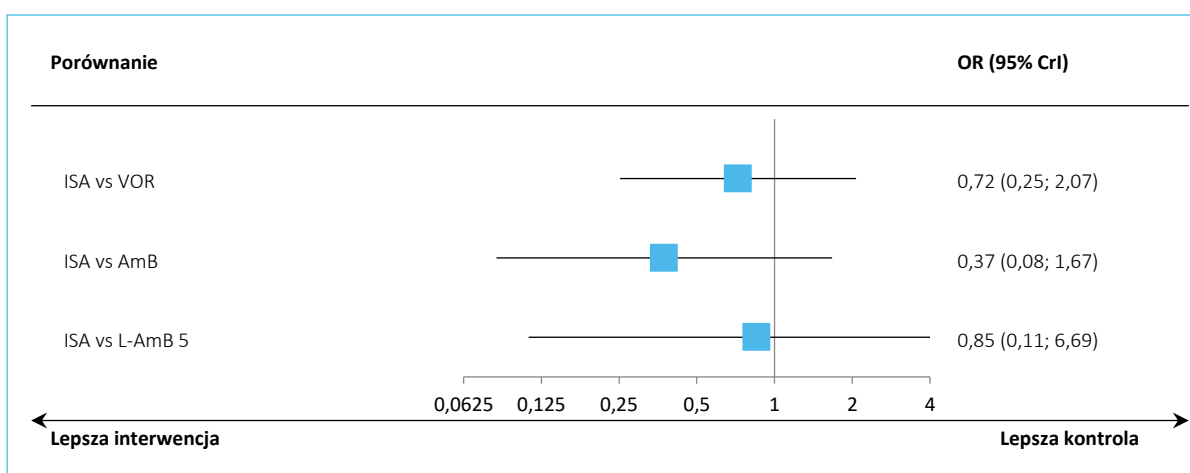
w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

| Porównanie | Średnia OR (95% CrI) | |
|----------------|-----------------------------|------------------------------|
| | Model fixed DIC = 12,103 | Model random DIC = 12,088 |
| ISA vs AmB | 0,37 (0,18; 0,78) | 0,37 (0,08; 1,67) |
| ISA vs L-AmB 5 | 0,85 (0,23; 3,30) | 0,85 (0,11; 6,69) |

W ramach porównania pośredniego nie odnotowano, by ryzyko zgonu istotnie różniło się pomiędzy grupą ISA, a grupą L-AmB 5: OR = 0,85 (95% CrI: 0,11; 6,69).

Wyniki oceny w modelu *random* podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 14. Wyniki porównania pośredniego – zgon z jakiegokolwiek przyczyny, analiza wrażliwości 1; model efektów losowych (*random*).



W tabeli poniżej zamieszczono wyniki oceny rankingu poszczególnych leków – prawdopodobieństwo bycia najlepszą interwencją wśród wszystkich ocenianych (ranga nr 1), drugą z kolei itd. Dodatkowo przedstawiono również wartość parametru SUCRA.

Tabela 80. Ranking interwencji ocenianych w ramach porównania pośredniego – zgon z jakiegokolwiek przyczyny, analiza wrażliwości 1; model efektów losowych (*random*).

| Interwencja/Ranga | 1 | 2 | 3 | 4 | SUCRA |
|-------------------|-------|-------|-------|-------|-------|
| ISA | 49,7% | 32,4% | 12,2% | 5,7% | 75,4% |
| L-AmB 5 | 40,0% | 19,8% | 29,3% | 10,9% | 63,0% |
| VOR | 9,6% | 43,1% | 41,6% | 5,7% | 52,2% |
| AmB | 0,6% | 4,7% | 17,0% | 77,7% | 9,4% |

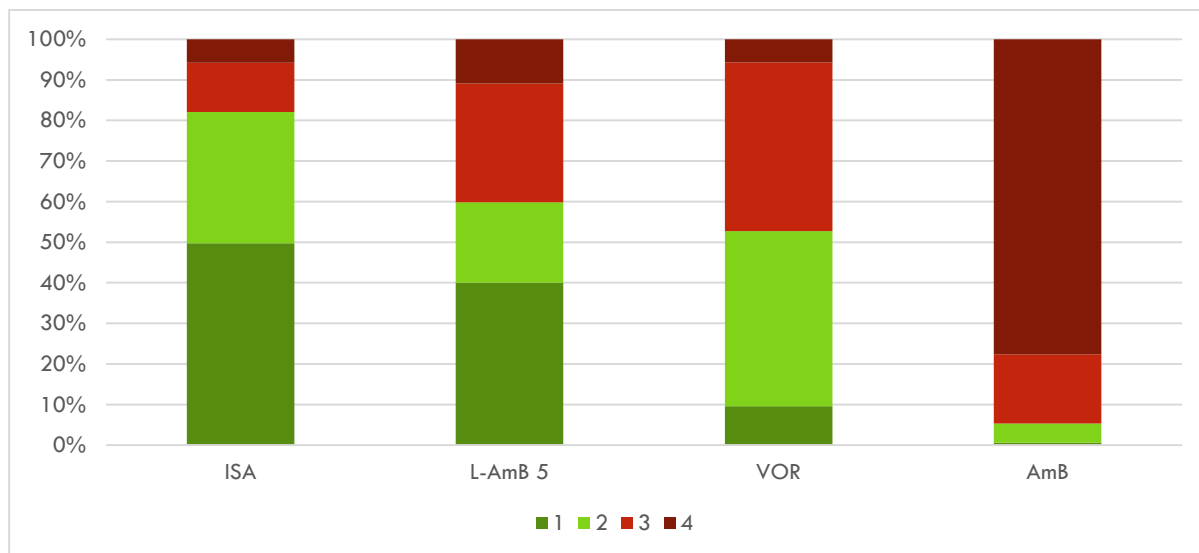
Izawukonazol miał największe prawdopodobieństwo bycia najbardziej skuteczną terapią w zakresie rozpatrywanego punktu końcowego – 49,7%, co potwierdził również wynik parametru SUCRA (75,4%).

Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

Dodatkowo, ranking terapii ocenionych w ramach porównania pośredniego podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 15. Ranking interwencji ocenianych w ramach porównania pośredniego – zgon z jakiegokolwiek przyczyny, analiza wrażliwości 1; model efektów losowych (*random*).



W tabeli poniżej podsumowano z kolei wzajemną efektywność wszystkich terapii uwzględnionych w ramach porównania pośredniego. Wyniki przedstawiono dla porównania interwencji w kolumnie z interwencją danego wiersza – kolejność kolumn odzwierciedla ranking leków. Istotne statystycznie wyniki wyróżniono pogrubioną czcionką.

Tabela 81. Wzajemna efektywność terapii uwzględnionych w porównaniu pośrednim, uszeregowana według rankingu skuteczności – zgon z jakiegokolwiek przyczyny, analiza wrażliwości; model efektów losowych (*random*); dane jako średnie OR (95% CrI).

| | | | |
|-------------------|-------------------|-------------------|------------|
| ISA | | | |
| 0,85 (0,11; 6,69) | L-AmB 5 | | |
| 0,72 (0,25; 2,07) | 0,85 (0,14; 4,87) | VOR | |
| 0,37 (0,08; 1,67) | 0,44 (0,10; 1,77) | 0,52 (0,18; 1,50) | AmB |

10.4.1.3 Analiza wrażliwości 2 – populacja chorych z potwierdzoną/prawdopodobną/możliwą inwazyjną chorobą grzybiczą

W analizie wrażliwości 2 testowano wpływ uwzględnienia najszerszej dostępnej populacji (chorzy ogółem z inwazyjną chorobą grzybiczą, potwierdzoną, prawdopodobną lub możliwą) na wyniki oceny

efektywności izawukonazolu w porównaniu do amfoterycyny B w postaci liposomalnej. Dane wyjściowe wykorzystane w tym wariancie analizy podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 82. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim – zgon z jakiegokolwiek przyczyny, analiza wrażliwości 2.

| Badanie | Porównanie | Punkt czasowy oceny | Interwencja, n/N (%*) | Kontrola, n/N (%*) |
|-----------------------|----------------|---------------------|------------------------------|------------------------------|
| <i>Herbrecht 2002</i> | VOR vs AmB | 84 dzień | 47 [^] /179 (26,3%) | 67 [^] /164 (40,9%) |
| <i>SECURE</i> | ISA vs VOR | 84 dzień | 75/258 (29,1%) | 80/258 (31,0%) |
| <i>Leenders 1998</i> | L-AmB 5 vs AmB | EOT + 4 tyg. | 7/32 (21,9%) | 13/34 (38,2%) |

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] w badaniu *Herbrecht 2002* podano odsetki pacjentów pozostających przy życiu w momencie oceny – za odsetek zgonów przyjęto 1-odsetek przeżywających, który wynosił w grupie VOR 73,7% oraz 59,1% w grupie AmB.

Wyniki porównania pośredniego dla izawukonazolu w porównaniu z pozostałymi interwencjami uwzględnionymi w ramach porównania pośredniego podsumowano w tabeli poniżej. Wartości parametru DIC były zbliżone w przypadku obu modeli, ale z uwagi na nieco niższą wartość parametru DIC dla modelu efektów stałych (*fixed*), wybrano go jako lepiej dopasowującego analizowane dane. Wyróżniono pogrubioną czcionką istotne statycznie wyniki.

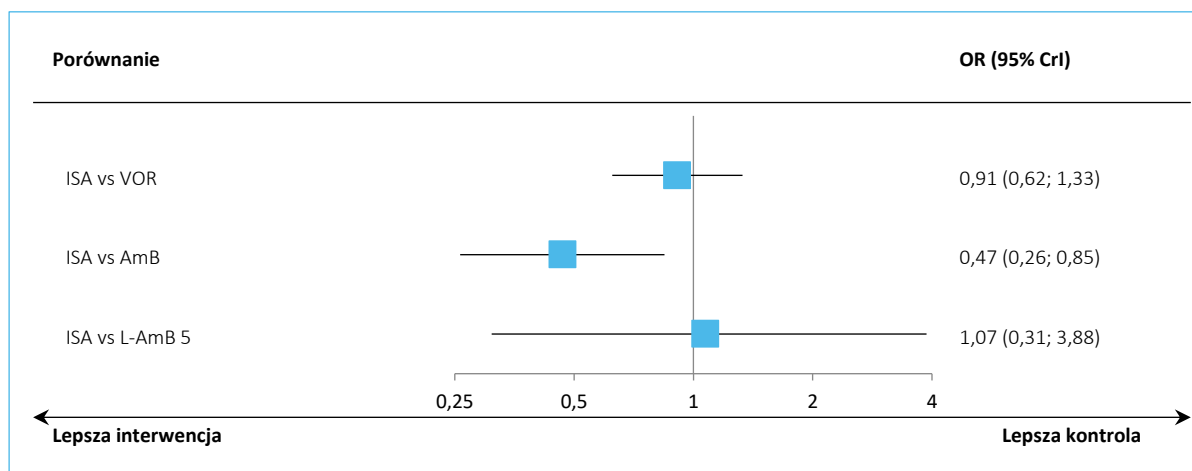
Tabela 83. Wyniki porównania pośredniego – zgon z jakiegokolwiek przyczyny, analiza wrażliwości 2.

| Porównanie | Średnia OR (95% CrI) | |
|----------------|------------------------------------|------------------------------|
| | <u>Model fixed</u> DIC = 12,093 | Model random DIC = 12,103 |
| ISA vs VOR | 0,91 (0,62; 1,33) | 0,91 (0,33; 2,50) |
| ISA vs AmB | 0,47 (0,26; 0,85) | 0,47 (0,11; 1,99) |
| ISA vs L-AmB 5 | 1,07 (0,31; 3,88) | 1,07 (0,14; 8,08) |

W ramach porównania pośredniego nie odnotowano, by ryzyko zgonu istotnie różniło się pomiędzy grupą ISA, a grupą L-AmB 5: OR = 1,07 (95% CrI: 0,31; 3,88).

Wyniki oceny w modelu efektów stałych (*fixed*) podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 16. Wyniki porównania pośredniego – zgon z jakiegokolwiek przyczyny, analiza wrażliwości 2; model efektów stałych (*fixed*).



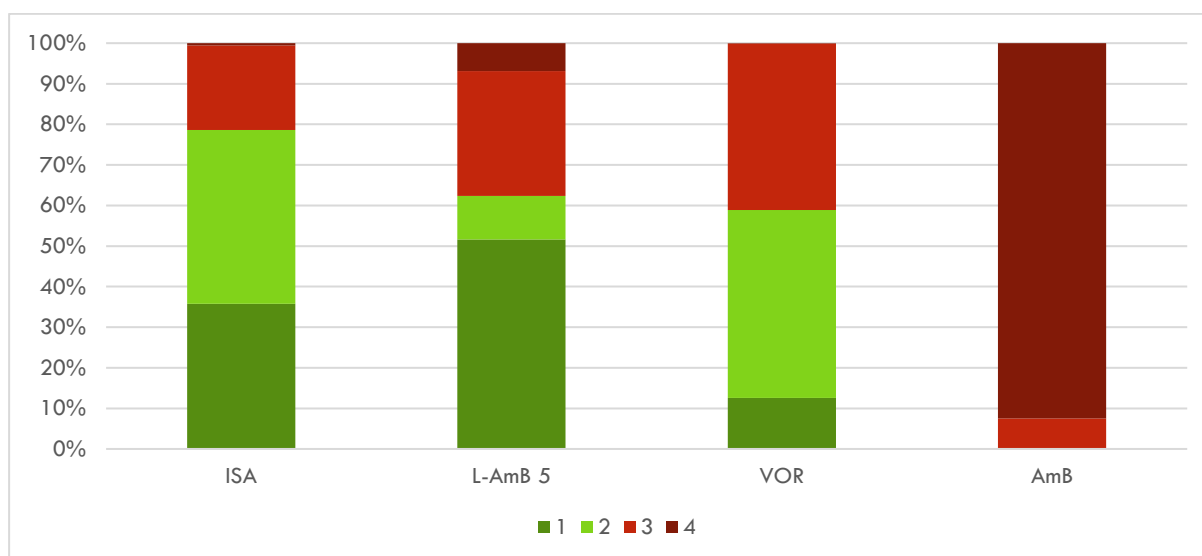
W tabeli poniżej zamieszczono wyniki oceny rankingu poszczególnych leków – prawdopodobieństwo bycia najlepszą interwencją wśród wszystkich ocenianych (ranga nr 1), drugą z kolei itd. Dodatkowo przedstawiono również wartość parametru SUCRA.

Tabela 84. Ranking interwencji ocenianych w ramach porównania pośredniego – zgon z jakiegokolwiek przyczyny, analiza wrażliwości 2; model efektów stałych (*fixed*).

| Interwencja/Ranga | 1 | 2 | 3 | 4 | SUCRA |
|-------------------|-------|-------|-------|-------|-------|
| ISA | 35,8% | 42,8% | 20,8% | 0,5% | 71,3% |
| L-AmB 5 | 51,6% | 10,8% | 30,8% | 6,9% | 69,0% |
| VOR | 12,6% | 46,3% | 41,0% | 0,1% | 57,1% |
| AmB | 0,0% | 0,1% | 7,4% | 92,5% | 2,6% |

Izawukonazol miał największe prawdopodobieństwo bycia drugą skuteczną terapią w zakresie rozpatrywanego punktu końcowego – 42,87%, jednak wypadkowo był kwalifikowany jako najlepsza terapia, według parametru SUCRA (71,3%). Dodatkowo, ranking terapii ocenianych w ramach porównania pośredniego podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 17. Ranking interwencji ocenianych w ramach porównania pośredniego – zgon z jakiegokolwiek przyczyny, analiza wrażliwości 2; model efektów stałych (*fixed*).



W tabeli poniżej podsumowano z kolei wzajemną efektywność wszystkich terapii uwzględnionych w ramach porównania pośredniego. Wyniki przedstawiono dla porównania interwencji w kolumnie z interwencją danego wiersza – kolejność kolumn odzwierciedla ranking leków. Istotne statystycznie wyniki wyróżniono pogrubioną czcionką.

Tabela 85. Wzajemna efektywność terapii uwzględnionych w porównaniu pośrednim, uszeregowana według rankingu skuteczności – zgon z jakiegokolwiek przyczyny, analiza wrażliwości 2; model efektów stałych (*fixed*), dane jako średnie OR (95% CrI).

| ISA | L-AmB 5 | VOR | AmB |
|--------------------------|-------------------|--------------------------|-----|
| 1,07 (0,31; 3,88) | | | |
| 0,91 (0,62; 1,33) | 0,85 (0,25; 2,77) | | |
| 0,47 (0,26; 0,85) | 0,44 (0,14; 1,30) | 0,51 (0,32; 0,81) | |

10.4.2 Odpowiedź na leczenie

Dane wyjściowe wykorzystane w ocenie odpowiedzi na leczenie podsumowano w tabeli poniżej. W obliczeniach wykorzystano dane dla pacjentów z populacji MITT badania *SECURE*, a więc chorych z potwierdzoną lub prawdopodobną inwazyjną chorobą grzybiczą. Po stronie badania *GCAS* wykorzystano dane dla chorych z potwierdzoną lub prawdopodobną aspergilozą, natomiast po stronie badania *Leenders 1998* wykorzystano dane z całej analizowanej populacji tej próby.

Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

Tabela 86. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim – ocena odpowiedzi na leczenie.

| Badanie | Porównanie | Punkt czasowy oceny | Interwencja, n/N (%*) | Kontrola, n/N (%*) |
|---------------|----------------|---------------------|-----------------------|--------------------|
| GCAS | VOR vs AmB | 84 dzień | 62/124 (50,0%) | 29/113 (25,7%) |
| SECURE | ISA vs VOR | 84 dzień | 36/143 (25,2%) | 42/129 (32,6%) |
| Leenders 1998 | L-AmB 5 vs AmB | EOT | 21/32 (65,6%) | 19/34 (55,9%) |

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

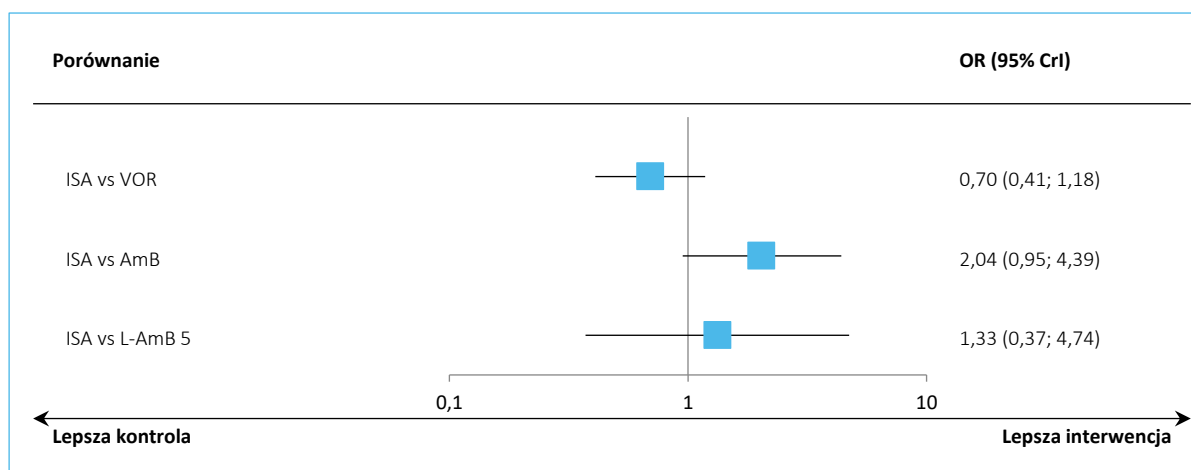
Wyniki porównania pośredniego dla izawukonazolu w porównaniu z pozostałymi interwencjami uwzględnionymi w ramach porównania pośredniego podsumowano w tabeli poniżej. Wartości parametru DIC były zbliżone w przypadku obu modeli, ale z uwagi na obserwowane bardzo szerokie przedziały wiarygodności w modelu efektów losowych (*random*), jako lepiej dopasowujący analizowane dane wybrano model efektów stałych (*fixed*). Wyróżniono pogrubioną czcionką istotne statycznie wyniki.

Tabela 87. Wyniki porównania pośredniego – ocena odpowiedzi na leczenie.

| Porównanie | Średnia OR (95% CrI) | |
|----------------|------------------------------------|------------------------------|
| | <u>Model fixed</u> DIC = 12,092 | Model random DIC = 12,088 |
| ISA vs VOR | 0,70 (0,41; 1,18) | 0,70 (0,17; 2,82) |
| ISA vs AmB | 2,04 (0,95; 4,39) | 2,04 (0,28; 14,80) |
| ISA vs L-AmB 5 | 1,33 (0,37; 4,74) | 1,33 (0,10; 16,94) |

Szansa uzyskania odpowiedzi na leczenie nie różniła się istotnie pomiędzy terapiami izawukonazolem oraz amfoterycyną B w postaci liposomalnej: OR = 1,33 (95% CrI: 0,37; 4,74).

Wyniki oceny w modelu efektów stałych (*fixed*) podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 18. Wyniki porównania pośredniego – ocena odpowiedzi na leczenie; model efektów stałych (*fixed*).

Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

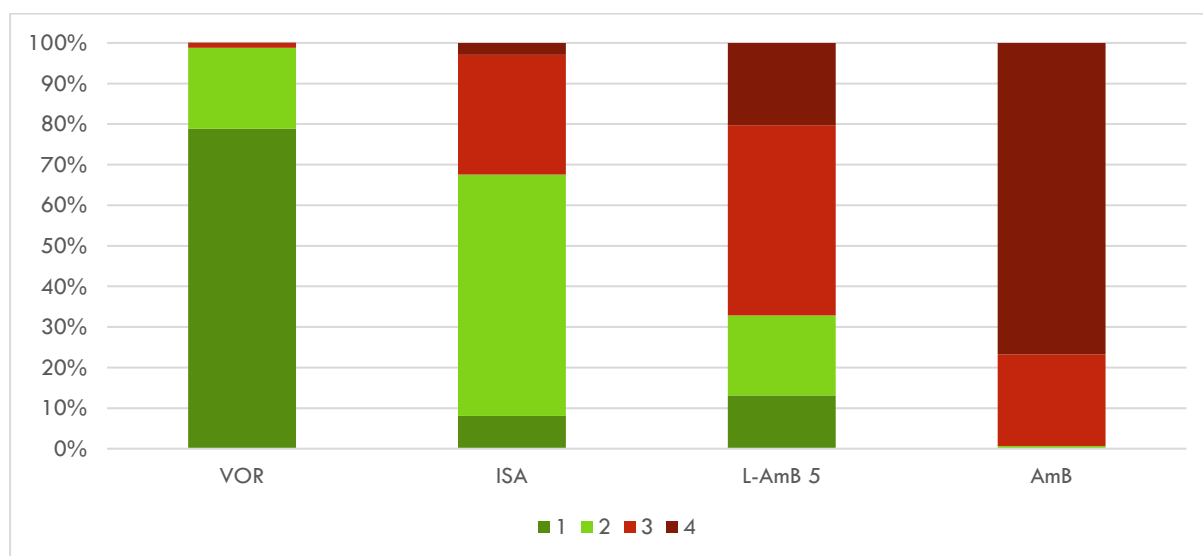
W tabeli poniżej zamieszczono wyniki oceny rankingu poszczególnych leków – prawdopodobieństwo bycia najlepszą interwencją wśród wszystkich ocenianych (ranga nr 1), drugą z kolei itd. Dodatkowo przedstawiono również wartość parametru SUCRA.

Tabela 88. Ranking interwencji ocenianych w ramach porównania pośredniego – ocena odpowiedzi na leczenie; model efektów stałych (*fixed*).

| Interwencja/Ranga | 1 | 2 | 3 | 4 | SUCRA |
|-------------------|-------|-------|-------|-------|-------|
| VOR | 78,9% | 19,9% | 1,2% | 0,0% | 92,6% |
| ISA | 8,0% | 59,6% | 29,5% | 2,9% | 57,6% |
| L-AmB 5 | 13,1% | 19,8% | 46,8% | 20,3% | 41,9% |
| AmB | 0,0% | 0,7% | 22,5% | 76,8% | 8,0% |

Izawukonazol miał największe prawdopodobieństwo bycia drugą skuteczną terapią w zakresie rozpatrywanego punktu końcowego – 59,6% i wypadkowo był kwalifikowany jako druga (za VOR) najlepsza terapia, według parametru SUCRA (57,6%). Ranking terapii ocenianych w ramach porównania pośredniego podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 19. Ranking interwencji ocenianych w ramach porównania pośredniego – ocena odpowiedzi na leczenie; model efektów stałych (*fixed*).



W tabeli poniżej podsumowano z kolei wzajemną efektywność wszystkich terapii uwzględnionych w ramach porównania pośredniego. Wyniki przedstawiono dla porównania interwencji w kolumnie z interwencją danego wiersza – kolejność kolumn odzwierciedla ranking leków. Istotnie statystycznie wyniki wyróżniono pogrubioną czcionką.

Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

Tabela 89. Wzajemna efektywność terapii uwzględnionych w porównaniu pośrednim, uszeregowana według rankingu skuteczności – ocena odpowiedzi na leczenie; model efektów stałych (*fixed*), dane jako średnie OR (95% CrI).

| VOR | ISA | L-AmB 5 | AmB |
|--------------------------|-------------------|-------------------|-----|
| 1,44 (0,85; 2,45) | | | |
| 1,92 (0,60; 6,06) | 1,33 (0,37; 4,74) | | |
| 2,93 (1,70; 5,11) | 2,04 (0,95; 4,39) | 1,53 (0,31; 7,67) | |

Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

11 Badania prowadzone w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej

11.1 Opis metodyki włączonych badań

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 3 badania, oceniające stosowanie izawukonazolu w leczeniu inwazyjnych zakażeń grzybiczych: *Cheng 2020*, *Stull 2019* i *Zurl 2020*. Badania *Cheng 2020* i *Stull 2019* były retrospektywnymi badaniami kohortowymi z porównaniami kohort, ale tylko w badaniu *Cheng 2020* zaplanowano porównanie pomiędzy terapiami IFD (izawukonazol vs worykonazol); celem badania *Stull 2019* było porównanie wyników klinicznych profilaktyki względem leczenia IFD, z wyróżnieniem podgrup pacjentów u których stosowano izawukonazol, worykonazol i amfoterycynę B; wyniki uzyskane w grupie pacjentów poddawanych profilaktyce nie były ekstrahowane do analizy własnej. W obu badaniach wyróżniono również grupy chorych, u których stosowano pozakonazol – interwencja ta nie spełnia przyjętych kryteriów włączenia do analizy własnej, w związku z czym wyniki w tych grupach nie były ekstrahowane. Trzecie badanie (*Zurl 2020*) było prospektywnym badaniem kohortowym, w którym uwzględniano wyłącznie chorych leczonych izawukonazolem.

W badaniu *Cheng 2020* populację stanowili pacjenci z inwazyjną aspergilozą, a do badania *Stull 2019* włączono mieszaną grupę chorych, w większości z inwazyjną aspergilozą i/lub mukormykozą. Do badania *Zurl 2020* włączano pacjentów z różnymi rodzajami inwazyjnych zakażeń grzybiczych, w tym aspergilozą, mukormykozą i innymi IFD – jeżeli wskazane było stosowanie izawukonazolu.

Tabela 90. Charakterystyka metodyki badań obserwacyjnych włączonych do analizy klinicznej.

| Badanie | Metodyka | Okres obserwacji | Moc statystyczna | Liczebność grup | Ocena jakości | Klasyfikacja AOT-MIT | Liczba ośrodków | Sponsor |
|-------------------|---|--|---|--|-----------------------------------|----------------------|-----------------|------------------------------------|
| <i>Cheng 2020</i> | Retrospektywne badanie kohortowe z grupą kontrolną | 16 i 12 tyg. od momentu rozpoczęcia leczenia | Brak założeń dotyczących nocy statystycznej i oszacowań liczebności próby | ISA: 28 VOR: 32 inne†: 8 | NOS: 9* (DP: 4*, CZ: 2*, OEZ: 3*) | IIID | 2 (USA) | Fonds de recherche Santé Québec |
| <i>Stull 2019</i> | Retrospektywne badanie kohortowe z grupą kontrolną‡ | bd. [^] | Brak założeń dotyczących nocy statystycznej i oszacowań liczebności próby | ISA: 22 VOR: 20 AmB: 24 inne†: 15 | NOS: 7* (DP: 4*, CZ: 0*, OEZ: 3*) | IIID | 23 (USA) | Astellas Pharma Global Development |
| <i>Zurl 2020</i> | Prospektywne | bd. | Brak założeń dotyczących | ISA: 32 ^{^^} | NICE: 6/8 | IVB | 4 (Austria) | Pfizer |

Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

| Badanie | Metodyka | Okres obserwacji | Moc statystyczna | Liczebność grup | Ocena jakości | Klasyfikacja AOT-MIT | Liczba ośrodków | Sponsor |
|---------|--|------------------|--|-----------------|---------------|----------------------|-----------------|---------|
| | badanie kohortowe bez grupy kontrolnej | | nocy statystycznej i oszacowań liczebności próby | | | | | |

[^] u większości pacjentów dane dotyczące przeżycia były cenzorowane w ciągu pierwszych 12 miesięcy leczenia;

^{^^} w przypadku jednego z pacjentów uwzględniono dwie terapie izawukonazolem;

[†] grupy chorych leczone pozakonazolem nie zostały uwzględnione w analizie własnej (niespełnienie kryteriów włączenia dotyczących komparatora);

[‡] badanie przeprowadzono w celu porównania profilaktyki vs leczenia IFD; w analizie własnej uwzględniono wyłącznie grupę leczoną.

W odnalezionych badaniach nie podano przeciętnego czasu obserwacji chorych. W badaniu *Cheng 2020* pacjentów rekrutowano w okresie od marca 2015 r. do grudnia 2017 r., a obserwowano do kwietnia 2018 r. W badaniu *Stull 2019* chorych rekrutowano w okresie między 1 stycznia 2013 r. a 31 sierpnia 2017 r. Dane zbierano w okresie od 26 stycznia 2018 r. do 9 marca 2018 r. Podano również informację, że u większości pacjentów dane dotyczące przeżycia były cenzorowane w ciągu pierwszych 12 miesięcy leczenia. Danych odnośnie okresu rekrutacji pacjentów nie opisano w badaniu *Zurl 2020*.

Liczebność grup w poszczególnych badaniach była niewielka, ok. 20-30 pacjentów w każdej. W żadnym badaniu nie przeprowadzono szacowania liczebności próby odpowiednio do założeń dotyczących mocy statystycznej.

Badanie *Cheng 2020* prowadzono w 2 ośrodkach leczenia w USA, *Zurl 2020* w 4 ośrodkach w Austrii, a badanie *Stull 2019* prowadzono w 23 ośrodkach w USA. Sponsorami wymienionych badań były odpowiednio: Fonds de recherche Santé Québec, Pfizer i Astellas Pharma Global Development.

W badaniach zaprezentowano nieliczne informacje dotyczące procesu rekrutacji pacjentów. Dane dla etapu skryningu opisano jedynie w publikacji *Cheng 2020*: w etapie tym uwzględniono 76 pacjentów. W badaniu *Stull 2019* opisano proces selekcji pacjentów do badania (procedura *quasi-losowa*): losowana była litera alfabetu, która miała być pierwszą literą nazwiska włączonego pacjenta (w przypadku braku pacjenta z takim nazwiskiem, brano pod uwagę kolejną literę alfabetu). Poszczególni lekarze włączali od 1 do 2 pacjentów dla każdej z 4 uwzględnianych terapii.

Ogółem badania zostały przeprowadzone w sposób odpowiedni w stosunku do wybranego schematu badawczego. Badaniu *Cheng 2020* przyznano 9/9 punktów w skali NOS, a pracy *Stull 2019* odjęto 2 punkty ze względu na brak możliwości porównania rozkładu czynników zakłócających w grupach chorych leczonych poszczególnymi preparatami (dane dla populacji otrzymujących leki w celach leczenia

Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

choroby ujęto w publikacji *Stull 2019* łącznie). Badanie *Zurl 2020* oceniane było przy użyciu skali NICE, otrzymało w niej 6/8 punktów; 2 odjęto ze względu na brak stwierdzenia, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny oraz brak przedstawienia wyników w warstwach.

11.2 Charakterystyka włączonej populacji

11.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Dane dotyczące kryteriów selekcji pacjentów do włączonych badań zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 91. Kryteria selekcji pacjentów do badań *Cheng 2020*, *Stull 2019* i *Zurl 2020*.

| Kategoria | <i>Cheng 2020</i> | <i>Stull 2019</i> | <i>Zurl 2020</i> |
|-----------------------------|---|---|---|
| Kryteria włączenia | | | |
| Rozpoznanie | Rozpoznanie potwierdzonej lub prawdopodobnej inwazyjnej aspergilozy według kryteriów EORTC/MSG. | Rozpoczęcie podczas hospitalizacji monoterapii przeciwgrzybiczej w celu profilaktyki lub leczenia inwazyjnej aspergilozy lub mukormykozy. | <ul style="list-style-type: none"> ▪ możliwa/prawdopodobna/potwierdzona inwazyjna aspergiloza na podstawie kryteriów <ul style="list-style-type: none"> ○ EORTC/MSG i/lub kryteriów Blot w przypadku pacjentów w stanie krytycznym lub ▪ spełnianie kryteriów prawdopodobnej/potwierdzonej mukormykozy przy obecnych przeciwwskazaniach do stosowania liposomalnej amfoterycyny B, działaniach niepożądanych podczas leczenia liposomalną amfoterycyną B, brakiem odpowiedzi klinicznej na leczenie lub ▪ inne prawdopodobne/potwierdzone inwazyjne zakażenia grzybicze, gdy test podatności przeciwgrzybiczej wskazują na potencjalną korzyść ze stosowania izawukonazolu w stosunku do innych leków przeciwgrzybiczych |
| Leczenie | Worykonazol, izawukonazol lub pozakonazol. | Amfoterycyna B (dowolna formulacja), izawukonazol, worykonazol, pozakonazol. | Izawukonazol. |
| Wiek | - | Wiek co najmniej 18 lat | Wiek co najmniej 18 lat |
| Kryteria wykluczenia | | | |

Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

| Kategoria | Cheng 2020 | Stull 2019 | Zurl 2020 |
|-----------------------|---|-------------|-------------|
| Wcześniejsze leczenie | Rozwój inwazyjnej aspergilozy podczas profilaktycznej terapii przeciwgrzybiczej | Nie opisano | Nie opisano |

We wszystkich badaniach pacjenci musieli spełniać kryteria rozpoznania inwazyjnego zakażenia grzybiczego. W badaniu *Cheng 2020* uwzględniano jedynie chorych z prawdopodobną lub potwierdzoną inwazyjną aspergilozą. Badanie *Stull 2019* zakładało włączanie pacjentów z inwazyjną aspergilozą lub mukormykozą, przy czym leki mogły być stosowane zarówno w celu leczenia, jak i profilaktycznym. W badaniu *Zurl 2020* włączano pacjentów z możliwą/prawdopodobną/potwierdzoną aspergilozą, prawdopodobną lub potwierdzoną mukormykozą, jeśli niewskazane było stosowanie amfoterycyny B, a także innymi prawdopodobnymi/potwierdzonymi inwazyjnymi zakażeniami grzybiczymi, jeśli badania wskazywały na potencjalną korzyść z zastosowania izawukonazolu.

W badaniach *Cheng 2020* i *Stull 2019* poza izawukonazolem oceniano również inne interwencje, w tym inne leki z grupy azoli (w tym worykonazol), a w badaniu *Stull 2019* także amfoterycynę B. Badanie *Zurl 2020* zakładało włączanie jedynie pacjentów leczonych izawukonazolem.

W badaniach *Stull 2019* i *Zurl 2020* uwzględniano pacjentów w wieku co najmniej 18 lat.

Z badania *Cheng 2020* wykluczano pacjentów, u których doszło do rozwoju inwazyjnej aspergilozy podczas profilaktycznej terapii przeciwgrzybiczej.

11.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

Dane dotyczące wyjściowej charakterystyki pacjentów we włączonych badaniach zebrano w tabeli poniżej. Charakterystyka populacji badania *Stull 2019* odnosi się do całej analizowanej grupy chorych otrzymujących leki w celu leczenia inwazyjnych zakażeń grzybiczych, w tym pacjentów przyjmujących leki inne niż ISA, VOR i AmB.

Tabela 92. Wyjściowa charakterystyka chorych włączonych do badań *Cheng 2020*, *Stull 2019* i *Zurl 2020* (*Cheng 2020*, *Stull 2019*, *Zurl 2020*)

| Charakterystyka | Cheng 2020 | | Stull 2019 | Zurl 2020 |
|------------------------|-------------|-------------|----------------|-----------------|
| | ISA, N = 28 | VOR, N = 32 | Ogółem, N = 81 | ISA, N = 32 |
| Wiek, mediana (zakres) | 59 (22-78) | 64 (20-80) | 51,6 (21-86) | 60 (IQR: 46-69) |
| Mężczyźni, n (%) | 11 (38%) | 20 (63%) | 52 (64,3%) | 23 (72%) |

Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

| Charakterystyka | Cheng 2020 | | Stull 2019 | Zurl 2020 |
|--|----------------------|----------------------|----------------|-------------------------|
| | ISA, N = 28 | VOR, N = 32 | Ogółem, N = 81 | ISA, N = 32 |
| Rasa, n (%) | | | | |
| biała | 27 (96%) | 29 (91%) | 47 (58,0%) | bd. |
| czarna lub Afroamerykanie | bd. | bd. | 15 (18,5%) | bd. |
| azjatycka | bd. | bd. | 15 (18,5%) | bd. |
| Indianie Amerykańscy i rdzenne ludy Alaski | bd. | bd. | 1 (1,2%) | bd. |
| Inna | bd. | bd. | 1 (1,2%) | bd. |
| Brak odpowiedzi | bd. | bd. | 2 (2,5%) | bd. |
| BMI, średnia (SD) | bd. | bd. | 25,9 (3,6) | bd. |
| Wydłużenie odcinka QT, n (%) | | | | |
| Tak | 0 [\] | 0 [\] | 0* | bd. |
| Nie | bd. | bd. | 72 (88,9%) | bd. |
| Brak danych | bd. | bd. | 9 (11,1%) | bd. |
| Wcześniejsza terapia przeciwgrzybicza, n (%) | | | | |
| Tak | bd. | bd. | 14 (17,3%) | 20 (61%)>>> |
| Nie | bd. | bd. | 52 (64,2%) | bd. |
| Brak danych | bd. | bd. | 15 (18,5%) | bd. |
| Rodzaj zakażenia grzybiczego, n (%) | | | | |
| Inwazyjna aspergiloza | 100% ^{>} | 100% ^{>} | 56 (45,2%) | bd. |
| Mukormykoza | 0 ^{>} | 0 ^{>} | 10 (8,1%) | bd. |
| Inwazyjna aspergiloza i mukormykoza | 0 ^{>} | 0 ^{>} | 5 (4,0%) | bd. |
| Inna inwazyjna grzybica | 0 ^{>} | 0 ^{>} | 1 (0,8%) | bd. |
| Kategoria diagnostyczna EORTC/MSG ^{^^^} n (%) | | | | |
| IFD potwierdzona | 10 (36%) | 8 (25%) | 46* (57%) | 14 (42%) |
| IFD prawdopodobna | 18 (64%) | 24 (75%) | bd. | 10 ^{^^^} (30%) |
| ▪ galaktomannan (+), posiew (+) | 6 (33%) | 5 (21%) | bd. | bd. |
| ▪ galaktomannan (+), posiew (-) | 10 (56%) | 17 (71%) | bd. | bd. |
| ▪ galaktomannan (-), posiew (+) | 2 (11%) | 2 (8%) | bd. | bd. |
| IFD możliwa 0 ^{>} | | 0 ^{>} | bd. | 9 (27%) |
| Umiejscowienie IFD ^{>>} , n (%) | | | | |

Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

| Charakterystyka | Cheng 2020 | | Stull 2019 | Zurl 2020 |
|---|--------------------------|--------------------------|-------------------------|-------------------------------------|
| | ISA, N = 28 | VOR, N = 32 | Ogółem, N = 81 | ISA, N = 32 |
| płucne | 19 (68%) ^{<} | 27 (84%) ^{<} | 51 (63,0%) | bd. |
| płucne oraz zajęcie tkanek pozapłucnych | 4 (14%) | 1 (3%) | | bd. |
| wyłącznie pozapłucne | 5 (18%) | 4 (13%) | | bd. |
| krew | bd. | bd. | 34 (42,0%) | bd. |
| zatoki | bd. | bd. | 18 (22,2%) | bd. |
| skóra | bd. | bd. | 9 (11,1%) | bd. |
| Choroba/stan podstawowy ^{>>} | | | | |
| Aktywny hematologiczny nowotwór złośliwy | 12 (43%) | 14 (44%) | | 14 (44%) ^{&&&} |
| ▪ ostra białaczka szpikowa | 13 (ogółem w badaniu) | | 12 (14,8%) | 5 |
| ▪ przewlekła białaczka szpikowa | 4 (ogółem w badaniu) | | bd. | bd. |
| ▪ rozlany chłoniak z dużych limfocytów B | 4 (ogółem w badaniu) | | bd. | bd. |
| ▪ ostra białaczka limfoblastyczna | 3 (ogółem w badaniu) | | bd. | bd. |
| ▪ limfohistiocytoza hemofagocytarna | 1 (ogółem w badaniu) | | bd. | bd. |
| ▪ zespół mielodysplastyczny | 1 (ogółem w badaniu) | | bd. | bd. |
| ▪ szpiczak mnogi | 1 (ogółem w badaniu) | | bd. | bd. |
| ▪ chłoniak nieziarniczny | 1 (ogółem w badaniu) | | bd. | bd. |
| Przeszczepienie komórek macierzystych | 9 (32%) [#] | 9 (28%) [#] | bd. | bd. |
| Przeszczepienie narządów litych | 3 (11%) [§] | 7 (22%) [§] | 10 (12,3%) | 4 (13%) |
| Nowotwór złośliwy narządów litych | 0 | 2 (6%) [/] | bd. | 2 (6%) |
| Inne | 4 (14%) [^] | 0 | 10 (12,3%) [@] | 12 (37,5%) ^{*\$\$\$} |
| Choroby współistniejące ^{>>} , n (%) | | | | |
| Hematologiczny nowotwór złośliwy | bd. | bd. | 27 (33,3%) | bd. |
| Cukrzyca ^{##} | bd. | bd. | 18 (22,2%) | bd. |
| Łagodna choroba wątroby ^{§§} | bd. | bd. | 16 (19,8%) | bd. |
| Umiarkowana choroba płuc ^{^^} | bd. | bd. | 14 (17,3%) | bd. |
| Umiarkowana do ciężkiej choroba nerek ^{&&} | bd. | bd. | 10 (12,3%) | bd. |
| Czynniki ryzyka ^{>>} , n (%) | | | | |
| Przedłużająca się neutropenia | bd. | bd. | 32 (39,5%) | bd. |
| Zakażenie bakteryjne lub grzybicze | bd. | bd. | 26 (32,1%) | bd. |
| Allogeniczne przeszczepienie komórek macierzystych | bd. | bd. | 12 (14,8%) | bd. |
| Stosowanie glikokortykosteroidów (przedłużające się/wysoka dawka) | bd. | bd. | 12 (14,8%) | bd. |
| Inne formy zakażenia | bd. | bd. | 8 (9,9%) | bd. |
| Brak | bd. | bd. | 10 (12,3%) | bd. |

Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

| Charakterystyka | Cheng 2020 | | Stull 2019 | Zurl 2020 |
|--|--------------------|-------------------|----------------|-------------|
| | ISA, N = 28 | VOR, N = 32 | Ogółem, N = 81 | ISA, N = 32 |
| Choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi, n (%) | 6 (21%) | 6 (19%) | bd. | bd. |
| w tym ostra | 4 (14%) | 3 (9%) | bd. | bd. |
| w tym przewlekła | 2 (7%) | 3 (9%) | bd. | bd. |
| Leczenie nerkozastępcze ^{@@@} , n (%) | bd. | bd. | bd. | bd. |
| Neutropenia (<500/ μ l) w momencie diagnozy, n (%) | 11 (39%) | 14 (44%) | bd. | bd. |
| Czas trwania, mediana (zakres) [dni] | 35,5 (16-392) | 33 (14-425) | bd. | bd. |
| Stosowanie glikokortykosteroidów w momencie diagnozy | | | | |
| prednizon > 0,3 mg/kg/d (lub ekwiwalent) przez 3 tygodnie | 8 (29%) | 11 (34%) | bd. | bd. |
| czas stosowania, mediana (zakres) [dni] | 74 (25-105) | 48 (27-502) | bd. | bd. |
| Stosowanie niesteroidowych leków immunosupresyjnych w ciągu 90 dni przed diagnozą, n (%) | | | | |
| takrolimus | 5 (18%) | 12 (38%) | bd. | bd. |
| syrolimus | 2 (7%) | 3 (9%) | bd. | bd. |
| ibrutynib | 4 (14%) | 1 (3%) | bd. | bd. |
| globulina antytymocytarna | 1 (4%) | 1 (3%) | bd. | bd. |
| alemtuzumab | 1 (4%) | 0 | bd. | bd. |
| idelalizyb | 1 (4%) | 0 | bd. | bd. |
| Stężenie biomarkerów grzybiczych w surowicy krwi w momencie diagnozy, mediana (zakres) | | | | |
| Galaktomannan (n = 68) | 0,53 [0,07, >4,99] | 0,93 [0,19, 4,07] | bd. | bd. |
| (1 \rightarrow 3)- β -D-glukan (n = 66) | 115 [<31, >500] | 215 [<31, >500] | bd. | bd. |

* obliczono na podstawie dostępnych danych

> wynika to z kryteriów włączenia do badania;

allogeniczne; z powodu ostrej białaczki szpikowej (9 pacjentów), ostrej białaczki limfoblastycznej (6 pacjentów), zespołu mielodysplastycznego (2 pacjentów), chłoniaka nieziarniczego (1 pacjent), chłoniaka Hodgkina (1 pacjent), chłoniaka z limfocytów T (1 pacjent), nowotworu komórek dendrytycznych (1 pacjent), szpiczaka mnogiego (1 pacjent), przewlekłej białaczki limfocytarnej (1 pacjent), limfohistiocytozy hemofagocytarnej (1 pacjent);

§ w tym płuc (7 pacjentów) i serca (3 pacjentów);

% w tym przerzutowy rak gruczołu krokowego (1 pacjent) i niedrobnokomórkowy rak płuc (1 pacjent);

^ w tym ostry wstrząs (1 pacjent), idiopatyczny niedobór odporności T-komórkowej (1 pacjent), ostra zapalenie naczyń związane z przeciwciałami ANCA (1 pacjent) i złośliwe zapalenie ucha zewnętrznego (1 pacjent)

@ cukrzyca lub niekontrolowana hiperglikemia;

< wyłącznie płucne;

/ aktywny;

\ powyżej 450 mm u mężczyzn i > 470 mm u kobiet; wyjściowe badanie elektrokardiograficzne było wykonywane w ciągu 48 godzin od postawienia diagnozy;

>> w publikacji *Stull 2019* przedstawiono czynniki ryzyka, umiejscowienie choroby, podłoże choroby i choroby współistniejące występujące u > 10% populacji badania;

wymagająca stosowania insuliny lub innych leków hipoglikemizujących;

§§ przewlekłe zapalenie wątroby, poziom bilirubiny powyżej 1 górnej granicy normy (GGN) do 1,5 GGN, aktywność AspAT/AlAT powyżej 1 GGN do 2,5 GGN;

^^ DLCO i/lub FEV1 66-80% lub duszność podczas niewielkiej aktywności;

&& klirens kreatyniny < 50 ml/min;

Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

^^^ badanie *Zurl 2020*: dla 33 kursów leczenia (u jednego pacjenta dwukrotnie stwierdzono prawdopodobną inwazyjną grzybicę;
 \$\$\$ w tym kolageno-za/choroba autoimmunologiczna: 2 (6%), cukrzyca typu 2: 2 (6%), choroba dróg oddechowych: 3 (9%), zakażenia bakteryjne: 3 (9%), choroba wieńcowa: 1 (3%), zapalenie szpiku kostnego związane z urazem: 1 (3%);
 &&& choroba hematologiczna, w tym poza wymienionymi w tabeli: anemia aplastyczna (1 pacjent), ostra białaczka limfatyczna (2 pacjentów), przewlekła białaczka limfatyczna (1 pacjent), chłoniak (4 pacjentów), zespół hemofagocytarny (1 pacjent);
 >>> profilaktyczna; późniejsze zastosowanie izawukonazolu z powodu: niepowodzenia terapii (6 chorych), zdarzeń niepożądanych (13 chorych);
 @@@ w tym ciągła hemodializa, ciągła hemofiltracja lub obie. 3 spośród tych pacjentów było dodatkowo poddanych terapii ECMO, a 1 terapii adsorbcyjnej przy użyciu systemu Cytosorb.

Mediana wieku we wszystkich włączonych badaniach wynosiła ok. 50-60 lat, a mężczyźni stanowili większość chorych poza grupą ISA w badaniu *Cheng 2020*, gdzie stanowili mniej niż 40% populacji. W badaniu *Cheng 2020* chorzy rasy białej stanowili zdecydowaną (> 90%) większość, natomiast w badaniu *Stull 2019* obejmowali 58,0% populacji. Do badań *Cheng 2020* i *Stull 2019* nie włączano chorych z wydłużeniem odcinka QT.

Wcześniejszą terapię przeciwgrzybiczą stosowało 17,3% pacjentów badania *Stull 2019*, a profilaktykę przeciwgrzybiczą – 61% chorych w badaniu *Zurl 2020*. Wszyscy pacjenci w badaniu *Cheng 2020* mieli stwierdzoną inwazyjną aspergilozę, a w przypadku badania *Stull 2019* było to 45,2% chorych; 10 pacjentów włączonych do badania *Stull 2019* miało mukormykozę, a 5 chorych obie wymienione grzybice. Zakażenie grzybicze w badaniu *Cheng 2020* było w większości przypadków określone jako prawdopodobne według kryteriów EORTC/MSG (ISA vs VOR, 64% vs 75%), a w badaniu *Stull 2019* 57% chorych miało zakażenie potwierdzone. Z kolei w badaniu *Zurl 2020* 42% grzybic określono jako potwierdzone, 30% jako prawdopodobne, a 27% jako możliwe. Najczęstszą lokalizacją grzybicy w badaniach *Cheng 2020* i *Stull 2019* były płuca (umiejscowienia nie opisano w badaniu *Zurl 2020*). W badaniu *Zurl 2020* populacja i wyniki dla niej opisane są podawane łącznie dla wszystkich uwzględnionych zakażeń grzybiczych.

Jako najczęstsze podłoże choroby w badaniach *Cheng 2020* i *Zurl 2020* stwierdzano choroby hematologiczne, w tym nowotwory (ponad 40% przypadków w obu badaniach). W badaniu *Stull 2019* najczęściej odnotowywane były ostra białaczka szpikowa (14,8% chorych) i przeszczepienie narządów litych (12,3% pacjentów). W badaniu *Stull 2019* najczęstszymi chorobami współistniejącymi były hematologiczne nowotwory złośliwe (1/3 chorych) i cukrzyca (22,2% chorych). Najczęstszym czynnikiem ryzyka w tym badaniu była przedłużająca się neutropenia (39,5% pacjentów). Obniżenie liczby neutrofilów w momencie diagnozy występowało również u ok. 40% pacjentów badania *Cheng 2020*, a chorobę przeszczep przeciwko gospodarzowi stwierdzono u 6 pacjentów w obu analizowanych grupach tego badania.

Około 30% populacji badania *Cheng 2020* w momencie diagnozy stosowało prednizon w dawce > 0,3 mg/kg (lub ekwiwalent) dziennie przez co najmniej 3 tygodnie, a ok. 40% chorych stosowało inne terapie immunosupresyjne przed diagnozą, z których najczęstszy był takrolimus.

Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

11.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

Terapie ISA, VOR i AmB stosowane we włączonych badaniach zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 93. Charakterystyka interwencji stosowanych w badaniach obserwacyjnych włączonych do analizy klinicznej.

| Badanie | Izawukonazol | Worykonazol | Amfoterycyna B |
|-------------------|---|---|----------------|
| <i>Cheng 2020</i> | + | + | - |
| | Mediana dawki podtrzymującej: 200 mg dziennie | Mediana dawki podtrzymującej: 400 (zakres: 400-680) mg dziennie | |
| <i>Stull 2019</i> | + | + | + |
| | Mediana dawki: 372 (zakres: 10-1116) mg | Mediana dawki: 400 (zakres: 100-650) mg dziennie | |
| <i>Zurl 2020</i> | + | - | - |

+ - interwencja uwzględniona w badaniu; - - interwencja nieuwzględniona w badaniu.

Zarówno izawukonazol, jak i worykonazol oraz amfoterycyna B były interwencjami uwzględnionymi w badaniach *Cheng 2020* (dawki odpowiednio 200 mg i 400 mg dziennie) oraz *Stull 2019* (dawki odpowiednio 372 mg i 400 mg dziennie). Należy zwrócić uwagę, że do drugiego z tych kwalifikowano również pacjentów poddawanych profilaktyce zakażeń grzybiczych. W publikacji podane są jednych wyniki oddzielnie dla różnych zastosowań leków (profilaktyka/leczenie grzybic) i te dotyczące zapobieganiu IFD nie będą uwzględnione w analizie własnej. U chorych uwzględnionych w badaniu *Zurl 2020* stosowany był jedynie izawukonazol (przeciętnej dawki dziennej nie opisano).

W publikacjach z badań *Cheng 2020* i *Stull 2019* podano informacje dotyczące zmiany leku przeciwgrzybiczego. W badaniu *Cheng 2020* zmieniło stosowany lek na inny 12 (38%) pacjentów z grupy VOR (większość na izawukonazol) oraz 8 (29%) z grupy ISA (7 na worykonazol i 1 na pozakonazol). Zmiana motywowana była najczęściej wystąpieniem zdarzeń niepożądanych podczas leczenia. W badaniu *Stull 2019* jeden pacjent zaczął stosować worykonazol zamiast izawukonazolu ze względu na podwyższenie aktywności enzymów wątrobowych. W badaniu tym opisane były również inne zmiany leczenia, zostały one omówione w dalszym rozdziale dotyczącym bezpieczeństwa.

11.4 Skuteczność kliniczna

Skuteczność kliniczną izawukonazolu analizowano we wszystkich 3 włączonych badaniach prowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Punkty końcowe analizowane w poszczególnych badaniach, spełniające kryteria włączenia do analizy własnej, zestawiono w tabeli poniżej.

| Badanie | Punkt końcowy |
|---|--|
| Wyniki odnoszące się do śmiertelności/przeżywalności | |
| <i>Stull 2019</i> | Śmiertelność całkowita (w tym śmiertelność podczas hospitalizacji) |
| <i>Zurl 2020</i> | Śmiertelność całkowita |
| <i>Cheng 2020</i> | Śmiertelność całkowita w okresie 6 i 12 tygodni + wyniki w podgrupie pacjentów, która ukończyła leczenie pierwotnie zastosowanym preparatem (bez zmiany leku) |
| Ocena odpowiedzi na leczenie | |
| <i>Cheng 2020</i> | <p>Powodzenie leczenia (ang. <i>success rate</i>) wg kryteriów EORTC w ciągu 6 i 12 tygodni + wyniki w podgrupie pacjentów, która ukończyła leczenie pierwotnie zastosowanym preparatem (bez zmiany leku)</p> <p>Powodzenie leczenia stwierdzano w przypadku wystąpienia jednej z poniższych kategorii odpowiedzi:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ odpowiedź całkowita (przeżycie w założonym okresie obserwacji, ustąpienie wszystkich objawów przypisywanych chorobie oraz oznak choroby i nieprawidłowości w badaniach radiologicznych oraz mykologiczne dowody eradykacji choroby) ▪ odpowiedź częściowa (przeżycie w założonym okresie obserwacji, poprawa w zakresie objawów przypisywanych chorobie oraz oznak choroby i nieprawidłowości w badaniach radiologicznych oraz dowody eradykacji kultur grzyba lub redukcja obciążenia grzybiczego). |
| <i>Zurl 2020</i> | <p>Wskaźniki odpowiedzi klinicznej na leczenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ odpowiedź całkowita; ▪ odpowiedź częściowa; ▪ choroba stabilna; ▪ niemożliwa do oceny. |
| Zużycie zasobów systemu opieki zdrowotnej | |
| <i>Stull 2019</i> | <p>Długość pierwotnej hospitalizacji, mediana (zakres) [dni]</p> <p>Częstość użycia wentylacji mechanicznej</p> <p>Częstość przyjęć do oddziału intensywnej terapii</p> |

11.4.1 Śmiertelność

11.4.1.1 Śmiertelność całkowita

Śmiertelność całkowitą oceniono we wszystkich trzech opisywanych badaniach: *Cheng 2020*, *Stull 2019* i *Zurl 2020*, przy czym w badaniu *Cheng 2020* wyniki wyróżniono w dwóch okresach obserwacji: po 6 i po 12 tygodniach. Wyniki zestawiono w tabeli poniżej.

Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

Tabela 94 Śmiertelność ogółem, ISA vs VOR (Cheng 2020, Stull 2019, Zurl 2020).

| Badanie | ISA, n/N (%) | VOR, n/N (%) | RR (95% CI)* | RD (95% CI)* |
|-----------------------------------|-----------------|-----------------|---------------------------------|-----------------------------------|
| W całym okresie obserwacji | | | | |
| <i>Stull 2019</i> | 6/22 (27,3%*) | 9/20 (45,0%*) | 0,61 (0,26; 1,40) p = 0,2409 | -0,18 (-0,46; 0,11) p = 0,2255 |
| <i>Zurl 2020</i> | 11/32 (34%) | - | - | - |
| W ciągu 6 tygodni terapii | | | | |
| <i>Cheng 2020</i> | 12/28 (42,9%) | 11/32 (34,4%) | 1,25 (0,66; 2,37) p = 0,5007 | 0,08 (-0,16; 0,33) p = 0,4997 |
| W ciągu 12 tygodni terapii | | | | |
| <i>Cheng 2020</i> | 14/28 (50,0%) | 13/32 (40,6%) | 1,23 (0,70; 2,15) p = 0,4667 | 0,09 (-0,16; 0,35) p = 0,4650 |

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Częstość zgonów ogółem wyniosła w badaniu *Stull 2019* 27,3% w grupie ISA i 42,9% w grupie VOR. Różnica ta była nieistotna statystycznie (RR = 0,61 [95% CI: 0,26; 1,40], p = 0,2409). Częstość zgonów w badaniu *Zurl 2020* wynosiła 34%.

W próbie *Cheng 2020* częstość zgonów w czasie 6 tygodni wyniosła w grupie ISA 42,9%, a w grupie VOR 34,4%. Wskaźniki te w okresie 12 tygodni wynosiły odpowiednio 50,0% i 40,6%. Różnice między grupami nie były znamienne statystycznie (RR = 1,25 [95% CI: 0,66; 2,37], p = 0,5007 po 6 tygodniach i RR = 1,23 [95% CI: 0,70; 2,15], p = 0,4667 po 12 tygodniach).

Dodatkowo, w publikacji *Stull 2019* przedstawiono również wyniki dla podgrupy chorych otrzymujących amfoterycynę B (w tym lek w postaci lipidowej) – porównanie śmiertelności w grupie izawukonazolu względem tej populacji podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 95 Śmiertelność ogółem, ISA vs AmB (*Stull 2019*).

| Badanie | ISA, n/N (%) | AmB, n/N (%) | RR (95% CI)* | RD (95% CI)* |
|-------------------|-----------------|-----------------|---------------------------------|----------------------------------|
| <i>Stull 2019</i> | 6/22 (27,3%*) | 3/24 (12,5%*) | 2,18 (0,62; 7,69) p = 0,2247 | 0,15 (-0,08; 0,38) p = 0,2048 |

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w ryzyku zgonu pacjenta: RR = 2,18 (95% CI: 0,62; 7,69), p = 0,2247.

W publikacji Stull 2019 zamieszczono również informację odnośnie zgonów pacjentów podczas hospitalizacji – podano ogółem, że przeżycie podczas hospitalizacji wynosiło 76% (47/62) w przypadku leczenia doraźnego.

11.4.1.1.1 Analiza w podgrupach

W publikacji Cheng 2020 przedstawiono również wyniki odnośnie częstości zgonów w czasie 6 i 12 tygodni w podgrupie pacjentów, która ukończyła leczenie pierwotnie zastosowanym preparatem (bez zmiany leku). Wyniki te przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 96 Częstość zgonów w ciągu 6 i 12 tygodni w subpopulacji pacjentów, która ukończyła leczenie pierwotnie zastosowanym preparatem w badaniu Cheng 2020; ISA vs VOR (Cheng 2020).

| Punkt końcowy | ISA, n/N (%) | VOR, n/N (%) | RR (95% CI)* | RD (95% CI)* |
|------------------------------------|-----------------|-----------------|---------------------------------|----------------------------------|
| Częstość zgonów w ciągu 6 tygodni | 11/20 (55,0%) | 9/20 (45,0%) | 1,22 (0,65; 2,29) p = 0,5298 | 0,10 (-0,21; 0,41) p = 0,5250 |
| Częstość zgonów w ciągu 12 tygodni | 11/20 (55,0%) | 10/20 (50,0%) | 1,10 (0,61; 1,99) p = 0,7519 | 0,05 (-0,26; 0,36) p = 0,7512 |

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Częstość zgonów w podgrupie pacjentów, która zakończyła leczenie bez zmiany leku, wynosiła po 6 tygodniach 55% w grupie ISA oraz 45,0% w grupie VOR, a po 12 tygodniach 55,0% w grupie ISA i 50,0% w grupie VOR. Różnice te nie były istotne statystycznie: RR = 1,22 (95% CI: 0,65; 2,29), p = 0,5298 po 6 tygodniach i RR = 1,10 (95% CI: 0,61; 1,99), p = 0,7519 po 12 tygodniach.

11.4.1.2 Śmiertelność związana z inwazyjną chorobą grzybiczą

Śmiertelność o potwierdzonym związku z chorobą grzybiczą opisano w badaniu Zurl 2020, wyniosła ona 9% (3/32 pacjentów).

11.4.2 Odpowiedź na leczenie

11.4.2.1 Częstość powodzenia terapii wg EORTC w ciągu 6 i 12 tygodni

W badaniu Cheng 2020 zaprezentowano wyniki analizy częstości powodzenia terapii wg kryteriów EORTC w ciągu 6 i 12 tygodni. Wyniki te zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 97 Częstość powodzenia terapii wg kryteriów EORTC w ciągu 6 i 12 tygodni; ISA vs VOR (Cheng 2020).

| Punkt końcowy | ISA, n/N (%) | VOR, n/N (%) | RR (95% CI)* | RD (95% CI)* |
|---|-----------------|-----------------|---------------------------------|-----------------------------------|
| Częstość powodzenia terapii wg kryteriów EORTC w ciągu 6 tygodni | 9/28 (32,1%) | 12/32 (37,5%) | 0,86 (0,43; 1,73) p = 0,6659 | -0,05 (-0,29; 0,19) p = 0,6630 |
| Częstość powodzenia terapii wg kryteriów EORTC w ciągu 12 tygodni | 13/28 (46,4%) | 16/32 (50,0%) | 0,93 (0,55; 1,57) p = 0,7831 | -0,04 (-0,29; 0,22) p = 0,7822 |

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Częstość powodzenia terapii wyniosła po 6 tygodniach 32,1% w grupie ISA i 37,5% w grupie VOR, a po 12 tygodniach 46,4% w grupie ISA i 50,0% w grupie VOR. Różnice te nie były istotne statystycznie: RR = 0,86 (95% CI: 0,43; 1,73), p = 0,6659 po 6 tygodniach i RR = 0,93 (95% CI: 0,55; 1,57), p = 0,7831 po 12 tygodniach.

Dane dotyczące odpowiedzi klinicznej na leczenie zamieszczono w badaniu *Zurl 2020*. Pełną odpowiedź kliniczną osiągnięto po 18 (60%) kursach terapii izawukonazolem, a odpowiedź częściową po 8 (27%) kursach tej terapii. Choroba stabilna: utrzymywała się w 1 (3%) przypadku kursu. Odpowiedź po 3 kursach terapii nie była możliwa do oceny.

11.4.2.1.1 Analiza w podgrupach

publikacji *Cheng 2020* przedstawiono również wyniki odnośnie częstości zgonów w czasie 6 i 12 tygodni w podgrupie pacjentów, która ukończyła leczenie pierwotnie zastosowanym preparatem (bez zmiany leku). Wyniki te przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 98 Częstość powodzenia terapii wg kryteriów EORTC w ciągu 6 i 12 tygodni w subpopulacji pacjentów, która ukończyła leczenie pierwotnie zastosowanym preparatem; ISA vs VOR (Cheng 2020).

| Punkt końcowy | ISA, n/N (%) | VOR, n/N (%) | RR (95% CI)* | RD (95% CI)* |
|---|-----------------|-----------------|---------------------------------|-----------------------------------|
| Częstość powodzenia terapii wg kryteriów EORTC w ciągu 6 tygodni | 7/20 (35,0%) | 7/20 (35,0%) | 1,00 (0,43; 2,33) p = 1,0000 | 0,00 (-0,30; 0,30) p = 1,0000 |
| Częstość powodzenia terapii wg kryteriów EORTC w ciągu 12 tygodni | 8/20 (40,0%) | 9/20 (45,0%) | 0,89 (0,43; 1,83) p = 0,7495 | -0,05 (-0,36; 0,26) p = 0,7488 |

Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Częstość powodzenia terapii wyniosła po 6 tygodniach 35,0% w grupie ISA i w grupie VOR, a po 12 tygodniach 40,0% w grupie ISA i 45,0% w grupie VOR. Różnice te nie były istotne statystycznie: RR = 1,00 (95% CI: 0,43; 2,33), p = 1,0000 po 6 tygodniach i RR = 0,89 (95% CI: 0,43; 1,83), p = 0,7495 po 12 tygodniach.

11.4.3 Dane o hospitalizacji

W publikacji *Stull 2019* zaprezentowano wyniki dotyczące danych hospitalizacji, tj. długość pierwotnej hospitalizacji, częstość użycia wentylacji mechanicznej oraz częstość przyjęć do oddziału intensywnej terapii. Dane hospitalizacji dostępne były dla 19 pacjentów z grupy ISA i 15 z grupy VOR. Wyniki zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 99 Długość pierwotnej hospitalizacji, częstość użycia wentylacji mechanicznej oraz częstość przyjęć do oddziału intensywnej terapii podczas pierwotnej hospitalizacji w badaniu *Stull 2019*; ISA vs VOR (*Stull 2019*).

| Punkt końcowy | ISA, n/N (%) | VOR, n/N (%) | AmB, n/N (%) | RR (95% CI)* | RD (95% CI)* |
|--|-----------------|-----------------|-----------------|---|---|
| Długość pierwotnej hospitalizacji, mediana (zakres) [dni] | 21,0 (8-189) | 42,0 (6-135) | 32,0 (7-147) | - | - |
| Częstość użycia wentylacji mechanicznej podczas pierwotnej hospitalizacji | 6*/19 (32%^) | 7*/15 (45%) | 2*/18 (13%) | ■ ISA vs VOR: 0,68 (0,29; 1,59) p = 0,3706 ■ ISA vs AmB: 2,84 (0,66; 12,30) p = 0,1622 | ■ ISA vs VOR: -0,15 (-0,48; 0,18) p = 0,3669 ■ ISA vs AmB: 0,20 (-0,05; 0,46) p = 0,1149 |
| Częstość przyjęć do oddziału intensywnej terapii podczas pierwotnej hospitalizacji | 10*/19 (55%) | 8*/15 (55%) | 8*/18 (46%) | ■ ISA vs VOR: 0,99 (0,52; 1,87) p = 0,9675 ■ ISA vs AmB: 1,18 (0,61; 2,31) p = 0,6208 | ■ ISA vs VOR: -0,15 (-0,48; 0,18) p = 0,3669 ■ ISA vs AmB: 0,08 (-0,24; 0,40) p = 0,6173 |

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Długość pierwotnej hospitalizacji wynosiła przeciętnie (mediana) 21 dni w grupie ISA, 42 dni w grupie VOR oraz 32 dni w grupie AmB.

Częstość użycia wentylacji mechanicznej wyniosła 32% w grupie ISA, 45% w grupie VOR oraz 13% w grupie AmB, ale w porównaniu ISA z pozostałymi komparatorami różnice te nie były istotne statystycznie: ISA vs VOR, RR = 0,68 (95% CI: 0,29; 1,59), ISA vs AmB, RR = 2,84 (95% CI: 0,66; 12,30). Częstość

Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

przyjąć do oddziału intensywnej terapii wynosiła w tych grupach odpowiednio 55%, 55% i 46% i również nie stwierdzono, by wynik w grupie ISA różnił się istotnie od tego obserwowanego w grupie VOR, RR = 0,99 (95% CI: 0,52; 1,87), p = 0,9676 lub AmB, RR = 1,18 (95% CI: 0,61; 2,31).

Dodatkowo podano, że 1/19 (5,3%) pacjent otrzymujący izawukonazol został ponownie hospitalizowany w ciągu 30 dni po wypisie ze szpitala ze względu na utrzymującą się infekcję grzybiczą.

11.5 Bezpieczeństwo

W publikacji *Cheng 2020* w ramach oceny bezpieczeństwa przedstawiono dane dotyczące pacjentów, u których przerwano podawanie przypisanego leczenia lub wdrożono inną terapię z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Ze względu na małą liczbę pacjentów otrzymujących pozakonazol, autorzy przeprowadzili porównanie w grupach przyjmujących izawukonazol i worykonazol. Szczegóły zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 100. AEs prowadzące do zakończenia przypisanego leczenia, *Cheng 2020*.

| | ISA, N = 28 | VOR, N = 32 | RR (95% CI)* | RD (95% CI)* |
|--|-------------|-------------|---------------------------------|---|
| Przerwanie leczenia z powodu AEs, n (%) | 1 (4%) | 7 (22%) | 0,16 (0,02; 1,25) p = 0,0806 | -0,18 (-0,34;-0,02) p = 0,0239 |
| Mediana czasu trwania leczenia [^] (zakres) [dni] | 160 | 14 (5-19) | - | - |

* obliczono na podstawie dostępnych badań;

[^] mediana czasu trwania leczenia do momentu zmiany na inną terapię z powodu wystąpienia AEs.

Zdarzenia niepożądane, które prowadziły do zakończenia stosowania przypisanej terapii raportowano rzadziej wśród pacjentów otrzymujących izawukonazol w porównaniu do worykonazolu (4% vs 22%), różnice nie były statystycznie istotne, p = 0,08.

Według odnalezionych informacji, wśród chorych otrzymujących worykonazol, u 4 raportowano ostre uszkodzenie wątroby, u 2 pacjentów wystąpiły zmiany stanu psychicznego (*altered mental status*), a u jednego – stan ogólnego rozbicia (*general malaise*). Autorzy nie przedstawili szczegółowego powodu przerwania leczenia izawukonazolem u jednego pacjenta, u którego nastąpiło ono w wyniku AE.

Oдноśnie chorych leczonych pozakonazolem (N = 8), przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych raportowano w przypadku jednego pacjenta, co nastąpiło po 6 dniach terapii.

W analizie *Stull 2019* autorzy przedstawili informacje o redukcji dawek przypisanego leczenia lub zmiany terapii – szczegóły zawarto w kolejnej tabeli.

Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

Tabela 101. Zdarzenia redukcji dawki lub przerwanie przypisanego leczenia, *Stull 2019*.

| | ISA, N = 31 | AmB, N = 31 | VOR, N = 31 | POS, N = 31 |
|---|-------------|-------------|-------------|-------------|
| Redukcja dawki przypisanego leczenia, n (%) | 0 (0,0%) | 1 (3,2%) | 1 (3,2%) | 0 (0,0%) |
| Przerwanie leczenia i wprowadzenie innej terapii, n (%) | 1 (3,2%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) |
| Zakończenie leczenia, n (%) | 1 (3,2%) | 1 (3,2%) | 1 (3,2%) | 0 (0,0%) |

U żadnego z chorych otrzymujących izawukonazol nie raportowano redukcji dawki leczenia. Zmiany takiej należało dokonać w przypadku jednego pacjenta przyjmującego amfoterycynę B, u którego nastąpiła niewydolność nerek. Redukcja dawki leczenia była wymagana także u jednego chorego leczonego worykonazolem, jednak nie odnaleziono informacji, czy było to wynikiem wystąpienia zdarzenia niepożądanego czy brakiem oczekiwanej skuteczności.

W grupie otrzymującej izawukonazol u jednego z pacjentów dokonano zmiany leczenia na worykonazol z powodu podwyższonych enzymów wątrobowych. W przypadku pozostałych grup nie odnotowano przypadków konieczności zmiany terapii.

Całkowite zakończenie leczenia (*treatment discontinuation*) było wymagane u trzech pacjentów, odpowiednio w grupach: ISA, AmB i VOR. Jednakże w przypadku ISA i VOR informacje odnośnie powodów zakończenia leczenia nie były dostępne, a w przypadku AmB dotyczyło ono niewystarczającej skuteczności.

Ze względu na brak szczegółowych informacji dotyczących opisanych powyżej zdarzeń, przeprowadzenie oceny ryzyka było niemożliwe. Ponadto dane przedstawione w tabeli powyżej dotyczą całej populacji objętej analizą (N = 124), w której 65% chorych (n = 81) było leczonych przeciw inwazyjnemu zakażeniu grzybiczemu, natomiast 35% pacjentów (n = 43) otrzymywało terapię w ramach profilaktyki. Autorzy nie przedstawili informacji o tym, jaki rodzaj leczenia stosowany był u poszczególnych pacjentów, u których wymagane było zmniejszenie dawki leku lub zaprzestanie jego podawania.

W publikacji *Zurl 2020* odnaleziono informacje o zdarzeniach niepożądanych odnotowanych u 18% pacjentów leczonych izawukonazolem (n/N = 6/33), były to w dwóch przypadkach podwyższone enzymy wątrobowe, a także po jednym przypadku: anafilaksja (włączając duszności i rumień uogólniony [*generalized erythema*]), leukopenia (liczba leukocytów 1,52 g/l), parestezje, oraz rumień i podwyższone enzymy wątrobowe (ostatnie dwa AEs raportowane u tego samego pacjenta). Autorzy zaznaczają, że chorzy otrzymujący izawukonazol przeciw inwazyjnemu zakażeniu grzybiczemu przyjmowali jednocześnie terapię w leczeniu choroby podstawowej, w związku z czym jednoznaczne określenie, czy raportowane

AEs wystąpiły w związku z podaniem ISA było utrudnione. Dodatkowo odnaleziono informację, że wszystkie wymienione skutki AEs zostały w pełni zniwelowane.

12 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego

Poniższe opracowanie oparto na Charakterystyce Produktu Leczniczego Cresemba (*ChPL Cresemba 2021*).

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem leku były zwiększone wartości wyników badań biochemicznych wątroby (7,9%), nudności (7,4%), wymioty (5,5%), duszność (3,2%), ból brzucha (2,7%), biegunka (2,7%), reakcje w miejscu wstrzyknięcia (2,2%), ból głowy (2,0%), hipokaliemia (1,7%) i wysypka (1,7%).

Do działań niepożądanych, które najczęściej skutkowały trwałym zaprzestaniem stosowania izawukonazolu, należały splątanie (0,7%), ostra niewydolność nerek (0,7%), zwiększone stężenie bilirubiny we krwi (0,5%), drgawki (0,5%), duszność (0,5%), padaczka (0,5%), niewydolność oddechowa (0,5%) i wymioty (0,5%).

Tabelaryczny wykaz zdarzeń niepożądanych

W tabeli przedstawiono działania niepożądane występujące po zastosowaniu izawukonazolu w leczeniu inwazyjnych zakażeń grzybiczych, według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania.

Częstość występowania działań niepożądanych jest określona następująco: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) oraz niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania reakcji niepożądanych są one wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

Tabela 102. Podsumowanie działań niepożądanych zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA oraz częstości występowania (*ChPL Cresemba 2021*).

| Kategoria częstości | Zdarzenie niepożądane |
|--|---|
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | |
| Niezbyt często | Neutropenia; Trombocytopenia [^] ; Pancytopenia; Leukopenia [^] ; Anemia [^] |
| Zaburzenia układu immunologicznego | |
| Niezbyt często | Nadwrażliwość [^] |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | |

Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

| Kategoria częstości | Zdarzenie niepożądane |
|---|---|
| Często | Hipokalemia; Zmniejszenie apetytu |
| Niezbyt często | Hipomagnezemia; Hipoglikemia; Hipoalbuminemia; Niedożywienie [^] |
| Zaburzenia psychiczne | |
| Często | Majaczenie [^] |
| Niezbyt często | Depresja; Bezsenna [^] |
| Zaburzenia układu nerwowego | |
| Często | Ból głowy; Senność |
| Niezbyt często | Drgawki [^] ; Omdlenie; Zawroty głowy ; Parestezie [^] ; Encefalopatia; Stan przedomdleniowy; Neuropatia obwodowa; Dysgeuzja |
| Zaburzenia ucha i błędnika | |
| Niezbyt często | Zawroty głowy |
| Zaburzenia serca | |
| Niezbyt często | Migotanie przedsionków; Tachykardia; Bradykardia [^] ; Kołatanie serca; Trzepotanie przedsionków; Skrócenie odstępu QT na elektrokardiogramie; Częstoskurcz nadkomorowy; Skurcze dodatkowe komorowe; Skurcze dodatkowe nadkomorowe |
| Zaburzenia naczyniowe | |
| Często | Zakrzepowe zapalenie żył [^] |
| Niezbyt często | Zapaść krążeniowa; Niedociśnienie |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | |
| Często | Duszność [^] ; Ostra niewydolność oddechowa [^] |
| Niezbyt często | Skurcz oskrzeli; Szybki oddech; Krwioplucie; Krwawienie z nosa |
| Zaburzenia żołądka i jelit | |
| Często | Wymioty; Biegunka; Nudności; Ból brzucha [^] |
| Niezbyt często | Dyspepsja; Zaparcie; Wzdęcie brzucha |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych | |
| Często | Podwyższone wyniki badań biochemicznych wątroby [^] |
| Niezbyt często | Hepatomegalia; Zapalenie wątroby |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | |
| Często | Wysypka [^] ; Świąd |
| Niezbyt często | Wybroczyny; Łysienie; Wykwit polekowy; Zapalenie skóry [^] |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | |
| Niezbyt często | Ból pleców |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych | |
| Często | Niewydolność nerek |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | |
| Często | Ból w klatce piersiowej [^] ; Zmęczenie; Reakcja w miejscu wstrzyknięcia [^] |

Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

| Kategoria częstości | Zdarzenie niepożądane |
|---------------------|--|
| Niezbyt często | Obrzęk obwodowy; [^] Złe samopoczucie; Osłabienie |

[^] oznacza zgrupowanie właściwych preferowanych terminów (nazw) pod jednym pojęciem medycznym.

Opis wybranych działań niepożądanych

Majaczenie obejmuje reakcje występujące w stanie splątania.

Zwiększone wartości wyników badań biochemicznych wątroby obejmują zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi, zwiększone stężenie bilirubiny we krwi, zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi, zwiększenie aktywności gammaglutamylotransferazy, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zaburzenia czynności wątroby, hiperbilirubinemię, nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby i zwiększenie aktywności aminotransferaz.

Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych

W podwójnie zaślepionym, randomizowanym badaniu klinicznym z grupą kontrolną 516 pacjentów z inwazyjnym zakażeniem grzybiczym wywołanych grzybem z rodzaju *Aspergillus* lub innym gatunkiem grzyba strzępkowego, odnotowano zwiększoną aktywność aminotransferaz wątrobowych (aminotransferazy alaninowej lub aminotransferazy asparaginianowej) $> 3 \times$ górnej granicy zakresu wartości prawidłowych (GGN) na koniec leczenia u 4,4% pacjentów, u których stosowano izawukonazol. Wyraźne zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych $> 10 \times$ GGN, wystąpiło u 1,2% pacjentów przyjmujących izawukonazol.

Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

13 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA

W celu odnalezienia dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku Cresemba (izawukonazol), przeprowadzono wyszukiwanie na stronach internetowych 3 agencji rządowych zajmujących się wydawaniem zezwoleń na dopuszczenie leków do obrotu: polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*). Ponadto, przeprowadzono wyszukiwanie w bazach gromadzących zgłoszenia na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków (ADRs, z ang. *suspected adverse drug reactions*) – *European database of suspected adverse drug reaction report* (EudraVigilance) prowadzonej przez EMA, *FDA Adverse Event Reporting System* (FAERS) oraz *VigiAccess™* prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Center.

Na stronie internetowej polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie odnaleziono żadnych informacji, ani komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania ocenianej interwencji (URPL 2021).

Według informacji na portalu *European Medicines Agency* (EMA), do najczęstszych zdarzeń niepożądanych związanych z podaniem izawukonazolu (występujących u > 10% chorych) należały: nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych dotyczących wątroby, nudności, wymioty, trudności w oddychaniu, ból brzucha, biegunka, reakcje w miejscu podania, ból głowy, niskie stężenie potasu we krwi oraz wysypka skórna. Wskazano także, że leku Cresemba nie można stosować u pacjentów otrzymujących: ketokonazol, rytonawir w dużej dawce oraz niektóre leki przyspieszające rozkład izawukonazolu w organizmie (np. silne induktory CYP3A4/5). Izawukonazolu nie można również stosować u pacjentów z rodzinnym zespołem krótkiego odstępu QT czy zaburzeniami rytmu serca (EMA 2021).

Dodatkowo, przeszukano także dostępną na portalu EMA bazę komisji *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC), jednak nie znaleziono żadnych doniesień dotyczących bezpieczeństwa ocenianej interwencji. W 5 komunikatach pojawiła się tylko szczątkowa informacja odnośnie rozpoczęcia procedury PSUSA (*PSUR Single Assessment*) (PRAC 2021) dla izawukonazolu, bez dodatkowych szczegółów. Jednocześnie zespół PRAC podał informację o uaktualnieniu RMP (z ang. *risk management plan*) dla izawukonazolu w zakresie dodania wyników badania WSAREG -001 oraz usunięcie badania AK1820-301,

Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

które oceniało bezpieczeństwo i skuteczność izawukonazolu podawanego dożylnie lub doustnie w leczeniu dorosłych japońskich pacjentów z zaawansowaną grzybicą (PRAC 2021a).

Na portalu *Food and Drug Administration* (FDA) w dokumencie „*Highlights Of Prescribing Information*” w rozdziale „*Adverse Reactions*”, dotyczącym leku Cresemba podano, że do najczęstszych zdarzeń niepożądanych należały: nudności, wymioty, biegunka, ból głowy, wyniki badań laboratoryjnych dotyczących wątroby powyżej normy, hipokaliemia, zaparcia, duszności, kaszel, obrzęki obwodowe i bóle pleców. Ponadto podano, że z powodu występowania ciężkich AEs dotyczących wątroby konieczne jest monitorowanie parametrów laboratoryjnych z nią związanych (na początku, jak i w trakcie prowadzonej terapii) oraz że w przypadku wystąpienia reakcji związanych z wlewem konieczne jest przerwanie wlewu. Zalecono również przerwanie terapii w sytuacji wystąpienia zdarzeń związanych ze złuszczeniem się skóry oraz reakcji związanych ze wlewem. Z uwagi na potencjalną embriotoksyczność leku kobiety powinny stosować skuteczne metody antykoncepcji oraz zakazano podawania leku kobietom w ciąży, chyba, że korzyści wynikające z leczenia dla matki przewyższałyby ryzyko dla płodu. Należy również wnikliwie analizować leki stosowane dodatkowo przez chorych z uwagi na możliwe wystąpienie interakcji lekowych. W przypadku produktu Cresemba i.v. wydano ostrzeżenie dotyczące możliwości pojawienia się w płynie nierozpuszczonych cząstek i konieczności podawania leku przez filtr liniowy (FDA 2021, FDA 2021a).

W bazie *FDA Adverse Event Reporting System* (FAERS) (stan na 30 czerwca 2021 r.) dla produktu Cresemba odnotowano łącznie 1 245 przypadków zdarzeń niepożądanych, w tym 502 przypadki ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych (w tym zgonów) oraz 189 zgony. Do pięciu najczęstszych kategorii, które obejmowały zdarzenia występujące po podaniu preparatu Cresemba (oprócz zgonów), należały: urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (n = 688, 55,3%), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 303, 24,3%), zaburzenia żołądka i jelit (n = 128, 10,3%), zakażenia i zarażenia pasożytnicze (n = 119, 9,6%) oraz badania diagnostyczne (n = 96, 7,7%) (FDA 2021b).

W *European database of suspected adverse drug reaction report*, publikującym dane z systemu EudraVigilance prowadzonego przez EMA, odnaleziono informację na temat 617 pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi raportowanymi w związku ze stosowaniem preparatu Cresemba (dane do 25 września 2021 r.). Do najczęstszych (przedstawiono 5 najczęstszych kategorii) należały: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 260, 42,1%), urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (n = 174, 28,2%), zakażenia i zarażenia pasożytnicze (n = 120, 19,4%), badania diagnostyczne (n = 86, 14,7%), zaburzenia żołądka i jelit (n = 92, 14,9%) (EudraVigilance 2021).

Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

W bazie VigiAccess™, prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Centre zgromadzono zgłoszenia o działaniach niepożądanych u 1451 chorych, leczonych izawukonazolem. Najwięcej zgłoszeń odnotowano w kategoriach (przedstawiono 5 najczęstszych): urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (n = 756, 52,1%), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 369, 25,4%), zaburzenia żołądka i jelit (n = 157, 10,8%), badania diagnostyczne (n = 138, 9,5%) oraz zakażenia i zarażenia pasożytnicze (n = 137, 9,4%) (*VigiAccess 2021*).

Ocenę dodatkowego bezpieczeństwa przeprowadzono 30.09.2021 r.

14 Badania w toku

W celu identyfikacji trwających aktualnie badań oceniających izawukonazol w leczeniu inwazyjnej aspergilozy i mukormykozy, przeprowadzono wyszukiwanie w bazach *clinicaltrials.gov* oraz *clinicaltrialsregister.eu*. W celu znalezienia aktualnie trwających badań w pole wyszukiwania wpisano kwerendę (cresemba OR isavuconazole OR isavuconazonium sulfate) AND (invasive aspergillosis OR aspergillus OR mucormycosis OR mucorales). Wyszukiwanie przeprowadzono 30 września 2021 roku i otrzymano 8 trafień w bazie *clinicaltrials.gov* oraz 29 wyników w bazie *clinicaltrialsregister.eu*.

Włączano badania w toku lub próby zakończone, ale bez opublikowanych wyników. Włączono także badania, które dotyczyły osób dorosłych tj. powyżej 18 roku życia (18-64 lat) oraz osób powyżej 65 roku życia. Z wyszukiwania wykluczono badania I fazy (w tym również te określane w bazie *clinicaltrials.gov* jako wczesne badania I fazy) oraz wykluczano badania przedwcześnie zakończone (przerwana dalsza rekrutacja lub leczenie chorych) (ang. *terminated*), badania przerwane przed włączeniem pierwszego pacjenta (ang. *withdrawn*), badania, w których zawieszono rekrutację pacjentów krótko po jego rozpoczęciu, jednak rekrutacja może być wznowiona (ang. *suspended*), próby których status oznaczono jako „nieznany” (ang. *unknown*), a także badania, dla których podano informację o końcowych wynikach (ang. *has results*).

Ostatecznie uwzględniono 4 badania spełniające przedstawione powyżej kryteria. Charakterystykę włączonych prób zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 103. Badania w toku oceniające izawukonazol.

| Numer identyfikacyjny | Tytuł | Metodyka/cel | Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja |
|-----------------------|---|---|---|
| NCT04550936 | Patterns of Real-World Isavuconazole Use, Effectiveness, Safety, and Healthcare Resource Utilization—a Retrospective Chart Review Study of Patients With Mucormycosis or Invasive Aspergillosis (<i>PRISMA</i>) | Metodyka: badanie wieloośrodkowe, prowadzone w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej (<i>real-world</i>) Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania izawukonazolu w leczeniu mukormykozy lub inwazyjnej aspergilozy | Data rozpoczęcia: 15 października 2020 r. Data zakończenia: 26 maja 2022 r. Sponsor: Pfizer Liczba uczestników: 600 Status: Badanie aktywne, aktualnie rekrutuje pacjentów |
| NCT04744454 | A Prospective, Single-arm, Open-label, Non-interventional, Multi-centre, Post Marketing Surveillance (PMS) Study of Cresemba to Evaluate Safety and Effectiveness in Patients With Invasive Aspergillosis or Invasive Mucormycosis in Korea | Metodyka: prospektywne, jednoramiennne, obserwacyjne, wieloośrodkowe, badanie poresjestracyjne Cel: obserwacja bezpieczeństwa i skuteczności produktu Cresemba u pacjentów z inwazyjną aspergilozą lub inwazyjną mukormykozą w Korei Południowej | Data rozpoczęcia: 30 czerwca 2021 r. Data zakończenia: 30 stycznia 2026 r. Sponsor: Pfizer Korea Liczba uczestników: 600 Status: Badanie aktywne, |

Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

| Numer identyfikacyjny | Tytuł | Metodyka/cel | Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja |
|-----------------------|--|--|---|
| | | w okresie porejestacyjnym zgodnie z wymogami Ministerstwa Bezpieczeństwa Żywności i Leków (MFDS) | aktualnie rekrutuje pacjentów |
| NCT04486885 | European Study of Cerebral Aspergillosis Treated With Isavuconazole | <p>Metodyka: retrospektywne, wieloośrodkowe obserwacyjne badanie kohortowe</p> <p>Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania izawukonazolu w leczeniu aspergilozy mózgu</p> | <p>Data rozpoczęcia: 1 marca 2021 r.</p> <p>Data zakończenia: 1 marca 2023 r. (zakończenie zbierania danych dla głównego punktu końcowego: 1 marca 2021 r.)</p> <p>Sponsor: Imagine Institute</p> <p>Liczba uczestników: 40</p> <p>Status: aktywny aktualnie rekrutuje pacjentów</p> |
| NCT03471988 | A Phase 3, Multi-center, Open Label Study to Evaluate Safety and Efficacy of AK1820 for Treatment of Adult Japanese Patients With Deep Mycosis | <p>Metodyka: wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie kliniczne 3 fazy z równoległą grupą kontrolną</p> <p>Cel: ocena bezpieczeństwa i skuteczności siarczanu izawukonazolu, podawanego w dawce 372,6 mg (odpowiednik 200 mg izawukonazolu), podawanego dożylnie lub doustnie u dorosłych japońskich pacjentów z głęboką grzybicą.</p> | <p>Data rozpoczęcia: 16 kwietnia 2018 r.</p> <p>Data zakończenia: 21 kwietnia 2021</p> <p>Sponsor: Asahi Kasei Pharma Corporation</p> <p>Liczba uczestników: 103</p> <p>Status: zakończono, nie opublikowano wyników</p> |

15 Wyniki

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 14 przeglądów systematycznych, które przedstawiały informacje na temat skuteczności i bezpieczeństwa ISA u pacjentów z IA lub IM: 1 z metaanalizą (*Herbrecht 2018*), 1 będący raportem HTA (*CADTH 2019*) i 12 bez metaanalizy (*Chitasombat 2015, Jović 2019, Kovanda 2016, Livermore 2012, Murrell 2017, Pasqualotto 2010, Pettit 2015, Riley 2016, Ruhnke 2020, Shirley 2016, Walker 2016 i Wilby 2018*).

Odnalezione przeglądy systematyczne potwierdziły trafność zastosowanej w ramach niniejszej analizy strategii wyszukiwania – dowiodły, że obecnie jedynie dwie próby kliniczne (*SECURE* i *VITAL*) analizowały skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania ISA we wspomnianej wyżej populacjach chorych.

Wyniki tych badań wskazują na porównywalną skuteczność ISA i VOR pod względem śmiertelności z jakiegokolwiek powodu do 42. i 84. dnia badania, a także w ocenie ogólnej odpowiedzi na leczenie. Jednocześnie stwierdzono, że podczas terapii ISA w odniesieniu do VOR istotnie rzadziej odnotowywano zaburzenia skóry i tkanki podskórnej, zaburzenia oczu oraz zaburzenia wątroby i dróg żółciowych, a także AEs związane z leczeniem. Na podstawie wyników badania *VITAL* wskazano z kolei na podobną skuteczność ISA i amfoterycyny B. Takie rezultaty potwierdziła także metaanaliza sieciowa z przeglądu *Herbrecht 2018*. Dla porównania VOR vs ISA u chorych z udowodnioną lub prawdopodobną IA iloraz szans dla śmiertelności z jakiegokolwiek powodu wyniósł 0,32 (95% CrI: -0,19; 0,84), a dla ogólnej odpowiedzi na leczenie 0,06 (95% CrI: -0,43; 0,57). Podobnie nieznamienne wyniki odnotowano także dla zestawienia L-AmB 3-5 mg/kg vs ISA, odpowiednio OR = 0,18 (95% CrI: -1,17; 1,52) i OR = -0,99 (95% CrI: -2,21; 0,29). Z kolei dla porównania AmB vs ISA wyniki były istotne na korzyść ISA w przypadku odpowiedzi na leczenie, odpowiednio OR = 1,00 (95% CrI: 0,26; 1,74) i OR = -1,39 (95% CrI: -2,21; -0,63). Wszystkie te wnioski potwierdziła analiza wrażliwości metaanalizy sieciowej w populacji chorych z udowodnioną, prawdopodobną lub możliwą IA.

Izawukonazol versus worykonazol w leczeniu inwazyjnego zakażenia grzybiczego wywołanego grzybem z rodzaju *Aspergillus* lub innym gatunkiem grzyba strzępkowego – badanie *SECURE*

Badanie *SECURE* (publikacje *Maertens 2016, Horn 2016 i Kontoyiannis 2018* oraz doniesienia konferencyjne *Maertens 2016a i Heinz 2016*) było wieloośrodkową (102 ośrodki w 26 krajach) próbą kliniczną

RCT III fazy, prowadzona z podwójnym zaślepieniem, która miała na celu ocenę nie mniejszej skuteczności izawukonazolu (ISA) względem worykonazolu (VOR) (hipoteza *non-inferiority*).

Populację chorych, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę przypisanego leczenia określono w badaniu jako populację ITT i liczyła ona po 258 chorych w obu grupach. W ramach badania wyróżniono także inne populacje – najważniejsze z nich to (ISA vs VOR):

- populacja mITT (modyfikowana ITT) obejmująca chorych z populacji ITT z potwierdzoną lub prawdopodobną inwazyjną chorobą grzybiczą: 143 vs 129 chorych;
- populacja myITT (mykologiczna ITT) obejmująca chorych z populacji mITT z potwierdzoną lub prawdopodobną aspergilozą: 123 vs 108 chorych;
- populacja bezpieczeństwa: chorzy z populacji ITT, których pierwsza podana dawka leku była zgodna z zaplanowaną: 257 vs 259 chorych.

W badaniu *SECURE* uwzględniono dorosłych chorych bez względu na płeć, u których stwierdzono lub podejrzewano (prawdopodobna lub możliwa, ang. *probable or possible*) inwazyjną chorobę grzybiczą wywołaną grzybami z rodzaju kropidlaków (*Aspergillus*) lub innymi grzybami pleśniowymi (strzępkowymi).

Skuteczność kliniczna

Śmiertelność całkowita do 42 dnia badania w populacji ITT była głównym punktem końcowym badania *SECURE* i nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami ISA i VOR dla tego punktu końcowego: 18,6% vs 20,2%, skorygowana różnica -1,0 (95% CI: -7,8; 5,7) punktów procentowych. Z uwagi na fakt, że górna granica 95% przedziału ufności dla różnicy w odsetkach zgonów wyniosła 5,7 punktów procentowych i była niższa niż założony próg 10 punktów procentowych, badanie wykazało nie mniejszą skuteczność (*non-inferiority*) izawukonazolu względem worykonazolu.

Wyniki oceny w pozostałych populacjach wyróżnionych w ramach badania oraz wyniki analizy *per-protocol* były zbliżone do wyniku w populacji ITT badania. Również analiza w dłuższym czasie (84 dni) potwierdza te obserwacje. W doniesieniu konferencyjnym *Maertens 2016a* podkreślono, że częstość zgonów w danym czasie była niższa w przypadku chorych z możliwą inwazyjną chorobą grzybiczą w porównaniu do pacjentów z takim schorzeniem potwierdzonym lub prawdopodobnym

Ogólna odpowiedź na leczenie (powodzenie terapii) na końcu leczenia (oceniana przez niezależną komisję) w populacji mITT (kluczowy dodatkowy punkt końcowy badania *SECURE*) była stwierdzana z podobną częstością wśród chorych otrzymujących izawukonazol oraz worykonazol: 35,0% vs 36,4%, skorygowana różnica 1,6 (95% CI: -9,3; 12,6) punktów procentowych. Podobne wyniki w obu grupach obserwowano również w przypadku poszczególnych rodzajów odpowiedzi: klinicznej, gdzie różnica wyniosła 0,4 (95% CI: -10,6; 11,5) p.p., mykologicznej – różnica 3,8 (95% CI: -7,4; 15,1) p.p. oraz radiologicznej: 5,7 (95% CI: -4,9; 16,3) p.p.

Oceny w pozostałych wybranych punktach czasowych również świadczyły o braku różnic w prawdopodobieństwie powodzenia terapii pomiędzy izawukonazolem oraz worykonazolem: różnica -0,5 (95% CI: -11,28; 10,33) punktów procentowych w ocenie po 42 dniach oraz 8,2 (95% CI: -1,99; 18,38) po 84 dniach.

Analiza wyników skuteczności w podgrupie pacjentów z wyjściową neutropenią. Wykazano, że odsetek zgonów z jakiegokolwiek przyczyny był porównywalny zarówno w grupie ISA, jak i VOR, w podgrupie pacjentów z neutropenią w dniu 7 (31,0% vs 29,8%), w dniu 42 (45,0% vs 45,2%) oraz na końcu leczenia (48,6% vs 36,4%). Podobnie było w przypadku oceny ogólnej odpowiedzi na leczenie – powodzenia terapii w ocenie niezależnej komisji.

Bezpieczeństwo

W trakcie leczenia większość pacjentów z obu rozpatrywanych grup doświadczyła przynajmniej jednego zdarzenia niepożądanego: 96,1% w grupie izawukonazolu oraz 98,5% w grupie worykonazolu – różnice te nie były znamienne statystycznie: RR = 0,98 (95% CI: 0,95; 1,00), p = 0,1024. Wśród ocenianych chorych, zdarzenia uznane za związane z prowadzonym leczeniem stwierdzono istotnie rzadziej u osób z grupy ISA: 42,4% vs 59,8%, RR = 0,71 (95% CI: 0,60; 0,84), p = 0,0001, NNT = 6 (95% CI: 4; 12). Odsetek pacjentów, którzy musieli zakończyć leczenie z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych był istotnie niższy wśród chorych leczonych izawukonazolem: 14,4% w porównaniu do 22,8% w grupie kontrolnej, RR = 0,63 (95% CI: 0,44; 0,92), p = 0,0159, NNT = 12 (95% CI: 7; 59). Ryzyko zakończenia leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, które zostały uznane za związane z leczeniem było niższe w grupie ISA, ale różnice nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej: 8,2% vs 13,5%, RR = 0,60 (95% CI: 0,36; 1,01), p = 0,0545.

W analizie w podziale na podgrupy wyróżnione z uwagi na stopień uszkodzenia nerek w większości przypadków ryzyko poszczególnych TEAEs było niższe w grupie ISA, ale różnice osiągnęły znamienność tylko w podgrupie pacjentów bez uszkodzenia lub z łagodnym uszkodzeniem nerek odnotowano, gdzie TEAEs związane z leczeniem występowały istotnie rzadziej podczas terapii ISA: RR = 0,73 (95% CI: 0,61; 0,89), p = 0,0015, NNT = 7 (95% CI: 5; 17).

Przeważnie w rozpatrywanych kategoriach MedDRA, różnice w częstości występowania zdarzeń niepożądanych nie różniły się znamienne między interwencjami. Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych z kategorii „Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej” było istotnie niższe u chorych otrzymujących izawukonazol: 33,5% vs 42,5%, RR = 0,79 (95% CI: 0,63; 0,98), p = 0,0363, NNT = 12 (95% CI: 6; 150). Podobnie pacjenci otrzymujący izawukonazol również rzadziej doświadczali zdarzeń z kategorii „Zaburzenia oka”: 15,2% vs 26,6%, RR = 0,57 (0,40; 0,81), p = 0,0018, NNT = 9 (95% CI: 6; 23) oraz „Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych”: 8,9% vs 16,2%, RR = 0,55 (95% CI: 0,34; 0,89), p = 0,0148, NNT = 14 (95% CI: 8; 64).

W przypadku oceny poszczególnych zdarzeń niepożądanych, istotne różnice względem grupy worykonazolu odnotowano w ryzyku wystąpienia gorączki (RR = 0,74, p = 0,0419), zaparć (RR = 0,67, p = 0,0428), hipomagnezarii (RR = 0,52, p = 0,0408), małopłytkowości (RR = 0,44, p = 0,0205), patologicznych szmerów oddechowych (RR = 0,36, p = 0,0466), bakteremii ogółem (RR = 0,29, p = 0,0262) oraz upośledzenia widzenia (RR = 0,21, p = 0,0043) – wszystkie te zdarzenia niepożądane występowały istotnie rzadziej u pacjentów otrzymujących izawukonazol, w porównaniu do chorych otrzymujących worykonazol.

Nie wykazano istotnych różnic w medianie czasu hospitalizacji pomiędzy grupą izawukonazolu, a grupą worykonazolu – mediany czasu hospitalizacji w tych grupach wyniosły odpowiednio 15 (95% CI: 10; 17) oraz 16,0 dni (95% CI: 14,0; 17,0), p = 0,607. Wyniki analizy w podgrupach wskazywały na istotnie krótszy czas hospitalizacji w podgrupie chorych z umiarkowanym do ciężkiego upośledzeniem czynności nerek (eGFR < 60 ml/min/1,73 m²): 9 vs 19 dni, HR = 3,44 (95% CI: 1,51; 7,83).

Ponadto wykazano, że w populacji mITT, czyli wśród chorych z potwierdzoną lub prawdopodobną inwazyjną chorobą grzybiczą, częstość TEAEs związanych z leczeniem jest istotnie niższą podczas terapii ISA w odniesieniu do leczenia VOR: RR = 0,65 (95% CI: 0,51; 0,83), p = 0,0006, NNT = 5 (95% CI: 4; 11) – w podgrupie pacjentów z możliwą inwazyjną chorobą grzybiczą różnice w ocenie tego punktu końcowego między wyróżnionymi interwencjami nie były znamienne. W przypadku obu analizowanych populacji w pozostałych ogólnych kategoriach TEAEs nie stwierdzono istotnych różnic między ISA vs VOR.

W populacji MITT istotne różnice na korzyść ISA w odniesieniu do VOR odnotowano w częstości występowania zaburzeń oka i zaburzeń psychicznych, a w podgrupie chorych z możliwą inwazyjną chorobą grzybiczą w ocenie zaburzeń wątroby i dróg żółciowych, występowania nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych, a także zaburzeń skóry i tkanki podskórnej.

W większości analizowanych poszczególnych TEAEs z zakresu zaburzeń wątroby i dróg żółciowych nie stwierdzono istotnych różnic między wyróżnionymi interwencjami. Tylko tego typu zdarzenia, które uznano za związane z leczeniem, występowały istotnie rzadziej podczas terapii ISA vs VOR zarówno w podgrupie chorych bez allo-HSCT, jak i pacjentów, u których wykonano allo-HSCT, odpowiednio RR = 0,24 (95% CI: 0,08; 0,70), p = 0,0093, NNT = 17 (95% CI: 10; 50) i RR = 0,10 (95% CI: 0,01; 0,80), p = 0,0295, NNT = 7 (95% CI: 4; 22). Ponadto w pierwszej z tych podgrup znamienne rzadziej pojawiała się podczas terapii ISA aktywność ALT lub AST $\geq 3 \times$ GGN, RR = 0,42 (95% CI: 0,19; 0,93), p = 0,0319, NNT = 18 (95% CI: 10; 132).

Izawukonazol w leczeniu mukormykozy oraz aspergilozy – badanie VITAL

Ocenę efektywności klinicznej izawukonazolu w populacjach chorych z inwazyjną aspergilozą (IA) i uszkodzeniem nerek, mukormykozą oraz z mieszanymi inwazyjnymi chorobami grzybiczymi (IFD) z udziałem aspergilozy i/lub mukormykozy przeprowadzono w ramach wielokohortowego badania klinicznego VITAL. Badanie VITAL było wielośrodkowym i międzynarodowym, prospektywnym badaniem klinicznym III fazy, przeprowadzonym bez grupy kontrolnej (badanie jednoramienne) i zaślepienia (wynik oceny jakości w skali NICE: 7/8 punktów). Cała populacja badania VITAL obejmowała pacjentów z rozpoznaniem inwazyjnej aspergilozy i uszkodzeniem nerek oraz chorych ze zróżnicowanymi inwazyjnymi chorobami grzybiczymi spowodowanymi rzadko występującymi gatunkami grzybów. Do analizy własnej ekstrahowano wyniki analiz w w/w populacjach pacjentów spełniających kryteria włączenia, tj. dla: (1) chorych z IA i uszkodzeniem nerek (*Perfect 2018*); (2) chorych z wyłączną mukormykozą (*Marty 2016*) oraz (3) chorych z mieszanymi IFD, wśród których większość stanowili pacjenci u których jednym z patogenów grzybiczych był grzyb z rodzaju *Aspergillus* lub z rzędu *Mucorales* (*Marty 2018*); dodatkowe źródła, uzupełniające dane prezentowane w wymienionych publikacjach z badania VITAL, stanowiły: protokół badania (częściowo udostępniony w załączniku do publikacji *Marty 2016*), podsumowanie raportu z badania klinicznego (*VITAL CSR Synopsis*) oraz rekord badania VITAL w rejestrze *ClinicalTrials.gov* (*NCT00634049*). W ramach oceny skuteczności analizie poddano odpowiedź na leczenie (w tym powołanie leczenia zdefiniowane jako uzyskanie odpowiedzi całkowitej lub częściowej) w ocenie komitetu

weryfikującego dane (DRC, z ang. *data review committee*), odpowiedź kliniczną, mykologiczną i radiologiczną w ocenie DRC i badacza oraz całkowitą śmiertelność. Ocena prowadzona w okresach obserwacji: do dnia 42., do dnia 84. oraz (z wyłączeniem śmiertelności) w momencie zakończenia leczenia (EOT; ang. *end of treatment*).

Izawukonazol w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u chorych z uszkodzeniem nerek – badanie VITAL (Perfect 2018)

Skuteczność i bezpieczeństwo izawukonazolu (ISA) w leczeniu IA z uszkodzeniem nerek poddano ocenie w jednoramiennym badaniu klinicznym VITAL. Do VITAL włączono 24 pacjentów z potwierdzoną lub prawdopodobną IA i uszkodzeniem nerek w momencie włączenia do badania, tj. z CrCl < 50 ml/min. W późniejszym czasie, w związku ze zmianami w wytycznych praktyki klinicznej, do protokołu badania wprowadzono poprawkę, w wyniku której uszkodzenie nerek definiowano jako eGFR < 60 ml/min/1,73m². Pacjenci, którzy spełnili nowe kryterium uszkodzenia nerek (eGFR < 60 ml/min/1,73m²) byli analizowani jako podgrupa RI (ang. *renal impairment*; N = 20), a pozostali pacjenci, włączeni do badania przed zmianą protokołu – w podgrupie NRI (ang. *no renal impairment*; N = 4). Wszyscy pacjenci z IA włączeni do badania VITAL otrzymywali ISA jako leczenie I linii.

Skuteczność kliniczna

Śmiertelność całkowita

Wśród wszystkich chorych z wyłączną IA analizowanych w badaniu VITAL (CrCl < 50 ml/min) śmiertelność całkowita wyniosła 12,5% (w dniu 42. i 25,0% w dniu 84. W podgrupie pacjentów z uszkodzeniem nerek zdefiniowanym jako eGFR < 60 ml/min/1,73 m² śmiertelność całkowita w dniu 42. i 84. wyniosła, odpowiednio, 15,0% i 25,0%.

Odpowiedź na leczenie

W całej populacji chorych z IA leczonych izawukonazolem w badaniu VITAL (CrCl < 50 ml/min) powodzenie leczenia (tj. odpowiedź całkowitą lub częściową w ocenie DRC) uzyskano w przypadku 29,2%, 29,2% i 34,8%, odpowiednio w dniu 42., 84. i EOT. W podgrupie chorych z uszkodzeniem nerek wg definicji po modyfikacji protokołu (eGFR < 60 ml/min/1,73 m²) sukces terapeutyczny w kolejnych punktach czasowych uzyskano u, odpowiednio, 25,0%, 30,0% i 30,0% pacjentów.

Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

W dniu EOT stabilizację choroby obserwowano u 17,4% chorych ogółem i u 20,0% pacjentów w podgrupie z eGFR < 60 ml/min/1,73 m². Do progresji IFD doszło u 47,8% chorych ogółem i 50,0% pacjentów z eGFR < 60 ml/min/1,73 m².

Wśród chorych z IA i uszkodzeniem nerek zdefiniowanym jako eGFR < 60 ml/min/1,73 m² w dniu EOT odpowiedź kliniczną, mykologiczną i radiologiczną w ocenie DRC uzyskano u, odpowiednio, 55,0%, 35,0% i 15,0% chorych. Wyniki oceny lokalnej wskazywały na wyższe odsetki powodzenia terapii w zakresie każdego z komponentów odpowiedzi (odpowiednio 60,0%, 50,0% i 35,0%). W podgrupie pacjentów, którzy nie spełnili zaktualizowanego kryterium uszkodzenia nerek w dniu EOT odpowiedź kliniczną, mykologiczną i radiologiczną w ocenie DRC uzyskano (w każdym przypadku) u 66,7% chorych, a w ocenie badacza – u, odpowiednio, 75,0%, 66,7% i 50,0% chorych.

Bezpieczeństwo

Zdarzenia niepożądane (AEs)

Co najmniej jedno zdarzenie niepożądane (TEAE) wystąpiło u 94,6% analizowanych pacjentów z IA i uszkodzeniem nerek wg wyjściowej definicji (CrCl < 50 ml/min), a ciężkie AEs – u 75,7% osób w tej grupie. Najczęściej zgłaszanymi AEs były wymioty (32,4%) oraz nudności, biegunka i gorączka (u 27,0% chorych każde).

Izawukonazol w leczeniu mukormykozy – badanie VITAL (Marty 2016)

Skuteczność i bezpieczeństwo izawukonazolu (ISA) w leczeniu mukormykozy poddano ocenie w jednoramiennym badaniu klinicznym VITAL. Wśród 37 włączonych pacjentów uwzględniono 32 chorych z potwierdzoną i 5 – z prawdopodobną mukormykozą. Skuteczność i bezpieczeństwo izawukonazolu analizowano w całej analizowanej populacji chorych z mukormykozą (n = 37) oraz w 3 podgrupach pacjentów: leczonych w I linii (n = 21), opornych na wcześniejsze leczenie przeciwgrzybicze (n = 11) oraz nietolerujących wcześniejszego leczenia przeciwgrzybiczego (n = 5). W podgrupie chorych leczonych w I linii przeprowadzono porównanie izawukonazolu do amfoterycyny B (analiza kliniczno-kontrolna, grupa kontrolna dopasowana z rejestru FungiScope; n = 21 vs 33).

Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

Skuteczność kliniczna

Śmiertelność całkowita

W całej populacji chorych z mukormykozą leczonych izawukonazolem śmiertelność całkowita do dnia 42. wyniosła 38%, a do dnia 84. – 43%. W podgrupach chorych opornych na wcześniejsze leczenie i pacjentów z nietolerancją wcześniejszego leczenia przeciwgrzybiczego śmiertelność ta była taka sama w obu analizowanych punktach czasowych, odpowiednio 45% i 40%. Wśród chorych otrzymujących ISA w I linii śmiertelność całkowita wyniosła, odpowiednio 33% i 43% do dnia 48. i 84. W analizie porównawczej (kliniczno-kontrolnej, z dopasowaniem grup), przeprowadzonej w subpopulacji chorych leczonych w I linii, surowy, jak i ważony współczynnik śmiertelności w dniu 48. był porównywalny u chorych leczonych izawukonazolem i amfoterycyną B; odpowiednio 33% vs 39%, $p = 0,775$ oraz 33% vs 41%, $p = 0,595$. Całkowita przeżywalność do dnia 84. wynosiła 57% wśród leczonych izawukonazolem i 50% wśród chorych leczonych amfoterycyną B i nie różniło się istotnie między tymi terapiami: HR = 0,831 (95% CI: 0,367; 1,882), $p = 0,653$.

Odpowiedź na leczenie

W całej populacji chorych z mukormykozą leczonych izawukonazolem powodzenie leczenia (tj. odpowiedź całkowitą lub częściową w ocenie DRC) uzyskano w przypadku 11%, 19% i 31% pacjentów, odpowiednio w dniu 42., 84. i EOT. W podgrupie chorych opornych na wcześniejsze leczenie przeciwgrzybicze powodzenie leczenia w kolejnych punktach czasowych uzyskano u, odpowiednio, 9%, 36% i 36% pacjentów; a w przypadku chorych z nietolerancją wcześniejszego leczenia – u 0%, 20% i 20% pacjentów. Wśród chorych leczonych w I linii analizowany wskaźnik skuteczności wyniósł, odpowiednio, 14%, 10% i 32%.

Dodatkowo w całej populacji chorych z mukormykozą leczonych izawukonazolem stabilizację choroby w ocenie DRC stwierdzono w przypadku 43%, 30% i 29% chorych, odpowiednio w dniu 42., 84. i EOT. W podgrupie chorych opornych na wcześniejsze leczenie przeciwgrzybicze stabilizację choroby uzyskano u, odpowiednio, 36%, 0% i 18% pacjentów; a w przypadku chorych z nietolerancją wcześniejszego leczenia – u 60%, 40% i 40% pacjentów. Wśród chorych leczonych w I linii odsetki pacjentów ze stabilizacją choroby wyniosły, odpowiednio, 43%, 43% i 32%.

W całej populacji chorych z mukormykozą leczonych izawukonazolem do progresji choroby w ocenie DRC doszło u 3%, 3% i 40% pacjentów, odpowiednio w dniu 42., 84. i EOT. W podgrupie chorych

Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

opornych na wcześniejsze leczenie przeciwgrzybicze progresja mukormykozy nastąpiła w przypadku, odpowiednio, 0%, 9% i 45% pacjentów; a w przypadku chorych z nietolerancją wcześniejszego leczenia – u 0%, 0% i 40% pacjentów. Wśród chorych leczonych w I linii odsetki pacjentów, u których doszło do progresji wyniosły, odpowiednio, 5%, 0% i 37%.

W całej populacji chorych z mukormykozą leczonych izawukonazolem odpowiedź kliniczną, mykologiczną i radiologiczną w ocenie DRC w dniu EOT stwierdzono u, odpowiednio, 45%, 34% i 18% pacjentów. W podgrupie chorych opornych na wcześniejsze leczenie przeciwgrzybicze wymienione komponenty odpowiedzi uzyskano u 22%, 36% i 20%; a w przypadku chorych z nietolerancją wcześniejszego leczenia – u 50%, 40% i 20% pacjentów. Wśród chorych leczonych w I linii odsetki pacjentów, u których stwierdzono odpowiedź kliniczną, mykologiczną i radiologiczną w dniu EOT wyniosły, odpowiednio, 56%, 32% i 17%.

Wśród chorych z mieszaną IFD leczonych izawukonazolem w dniu zakończenia leczenia odpowiedź kliniczną, mykologiczną i radiologiczną w ocenie DRC uzyskano u, odpowiednio, 38,5%, 14,3% i 7,7% pacjentów. Ocena lokalna wskazywała na ogół na wyższą skuteczność izawukonazolu w tej grupie chorych, niż ocena DRC.

Bezpieczeństwo

Zdarzenia niepożądane (AEs)

Zdarzenia niepożądane odnotowano w przypadku 95% pacjentów z mukormykozą uwzględnionych w badaniu *VITAL*. W podgrupach pacjentów opornych na leczenie, nietolerujących wcześniejszego leczenia i leczonych w I linii AEs wystąpiły u, odpowiednio, 91%, 100% i 95% chorych. W całej populacji chorych z mukormykozą do najczęściej odnotowanych TEAEs należały wymioty (32%) oraz biegunka, nudności i gorączka (po 27%). U chorych opornych na wcześniejsze leczenie najczęściej zgłaszano nudności, wymioty i obrzęk obwodowy (odpowiednio 55%, 45% i 36%), natomiast w podgrupie pacjentów z nietolerancją wcześniejszego leczenia przeciwgrzybiczego – gorączkę i biegunkę (po 40%). W podgrupie pacjentów otrzymujących izawukonazol w I linii najczęściej występowały wymioty (29%), gorączka (29%) i biegunka (24%). Podwyższoną aktywność enzymów wątrobowych stwierdzano u < 10% chorych.

Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs)

Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

Ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano w przypadku 75,7% pacjentów z mukormykozą uwzględnionych w badaniu VITAL. W podgrupach pacjentów opornych na leczenie, nietolerujących wcześniejszego leczenia i leczonych w I linii SAEs wystąpiły u, odpowiednio, 72,7%, 60,0% i 81,0% chorych. W całej populacji z mukormykozą najczęstszymi SAEs były zapalenie płuc i wstrząs septyczny (po 8,1% chorych; n = 3). W podgrupie chorych z nietolerancją wcześniejszego leczenia najczęściej notowanym SAEs była gorączka (18,2%; n = 2), a u pacjentów opornych na wcześniejszą terapię – wstrząs septyczny, zachyłkowe zapalenie płuc i choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (po 40%; n = 2). W podgrupie leczonej izawukonazolem w I linii najczęściej zgłaszanymi SAEs były nagłe zatrzymanie krążenia i oddechu, ból brzucha i biegunka (po 9,5% pacjentów; n = 2). Większość raportowanych SAEs wystąpiła u pojedynczych chorych, a profil zgłaszanych SAEs nie wykazywał wzorca wskazującego na uszkodzenie jakiegokolwiek określonego narządu.

Nieprawidłowości w elektrokardiogramie

We włączonej do analizy publikacji *Marty 2016* dostępne były wyniki oceny bezpieczeństwa w zakresie zmian parametrów elektrokardiograficznych, przeprowadzonej w całej populacji badania VITAL (N = 146, z czego do oceny zmian w EKG włączono 135 chorych posiadających odpowiednie pomiary wyjściowe i w okresie obserwacji). Zgodnie z wynikami oceny centralnej średnie zmiany względem wartości wyjściowych w zakresie częstości serca, PR, RR, QRS, Qt, QTcB oraz QTcF były niewielkie, zarówno wśród pacjentów z, jak i bez uszkodzenia nerek. W momencie EOT u żadnego z pacjentów nie stwierdzono odcinka QT < 300 ms lub > 480 ms, a wydłużenie QTcF o > 30 ms obserwowano u < 10% pacjentów. U 23,7% chorych doszło jednak do skrócenia QTcF o > 30 ms. W trakcie okresu obserwacji u żadnego z pacjentów nie stwierdzono odcinka QT < 300 ms, a QT > 450 ms stwierdzono u 2 (1,4%) chorych, natomiast wydłużenie QTcF o > 30 ms i o > 60 ms stwierdzono u, odpowiednio, 25,2% i 4,4% chorych. Nie zaobserwowano znaczących różnic pomiędzy pacjentami z i bez uszkodzenia nerek. Zgodnie z wynikami oceny lokalnej zmianę z normalnego elektrokardiogramu na elektrokardiogram z istotnymi klinicznie nieprawidłowościami odnotowano w przypadku 3 (4,8%) pacjentów w momencie EOT i 4 (6,3%) chorych – w ocenie uwzględniającej wyniki z całego okresu obserwacji. U jednego dodatkowego pacjenta (1,7%) wyniki oceny EKG wskazywały na wyjściową obecność nieprawidłowości, a w momencie EOT nieprawidłowości te były już klinicznie istotne. U żadnego z chorych nie stwierdzono utrwalonych komorowych zaburzeń rytmu serca.

Izawukonazol w leczeniu mieszanych IFD z udziałem aspergilozy i/lub mukormykozy – badanie VITAL (Marty 2018)

Skuteczność i bezpieczeństwo izawukonazolu (ISA) w leczeniu mieszanych IFD poddano ocenie w jedno-ramiennym badaniu klinicznym VITAL (populacja wyodrębniona *post-hoc*). Do badania włączono 15 pacjentów z mieszanymi IFD, z czego u 13 (86,7%) stwierdzono zakażenie grzybem z rodzaju *Aspergillus* i/lub z rzędu *Mucorales* (w tym 11 chorych z inwazyjną aspergilozą i 8 – z mukormykozą; u 6 pacjentów stwierdzono współwystępowanie zakażeń grzybami *Aspergillus* i *Mucorales*). W większości (n = 10; 66,7%) analizowani pacjenci byli oporni na wcześniej zastosowane leczenie przeciwgrzybicze; pozostali otrzymali leczenie izawukonazolem w I linii.

Skuteczność kliniczna

Śmiertelność całkowita

Wśród chorych z mieszanymi IFD analizowanych w badaniu VITAL śmiertelność całkowita wyniosła 13,3% w dniu 42. i 26,7% w dniu 84. W podgrupie 8 pacjentów z rozpoznaniem mieszanej IFD obejmującej zakażenie grzybami z rzędu *Mucorales* śmiertelność całkowita wyniosła 25% do dnia 42. i 38% do dnia 84. W okresie 180 dni od rozpoczęcia leczenia w grupie chorych ze współzakażeniem *Aspergillus*, jak i zakażonych wyłącznie innymi grzybami, mediana całkowitego przeżycia nie została osiągnięta.

Odpowiedź na leczenie

W całej populacji chorych z mieszanymi IFD leczonej izawukonazolem powodzenie leczenia (tj. odpowiedź całkowitą lub częściową w ocenie DRC) uzyskano w przypadku 13,3%, 13,3% i 14,3% pacjentów, odpowiednio w dniu 42., 84. i EOT. W podgrupie chorych ze współzakażeniem *Aspergillus* sukces terapeutyczny w kolejnych punktach czasowych uzyskano u, odpowiednio, 9,1%, 9,1% i 0% pacjentów.

Dodatkowo w całej analizowanej populacji pacjentów z mieszanymi IFD stabilizację choroby w ocenie DRC stwierdzono w przypadku 46,7%, 40,0% i 35,7% chorych, odpowiednio w dniu 42., 84. i EOT. W podgrupie chorych ze współzakażeniem *Aspergillus* stabilizację choroby obserwowano u, odpowiednio, 54,5%, 45,5% i 40,0% pacjentów.

W całej populacji chorych z mieszanymi IFD leczonych izawukonazolem do progresji choroby w ocenie DRC doszło u 6,7%, 0% i 50,0% pacjentów, odpowiednio w dniu 42., 84. i EOT. W podgrupie chorych ze współzakażeniem *Aspergillus* progresja IFD nastąpiła w przypadku 9,1%, 0 i 60,0% osób.

Bezpieczeństwo

Zdarzenia niepożądane (AEs)

Zdarzenia niepożądane odnotowano u wszystkich pacjentów z mieszanymi IFD uwzględnionych w badaniu VITAL. Ciężkie AEs zgłoszono w przypadku 80% chorych. U 13,3% pacjentów AEs doprowadziły do przerwania terapii ISA. W podgrupie chorych z zakażeniem *Aspergillus* ciężkie AEs wystąpiły u 81,9% pacjentów, a do przerwanie leczenia z powodu AE doszło u 18,2%. Najczęściej zgłaszanymi AEs były ból głowy, półpasiec, hipoalbuminemia i gorączka (wszystkie wymienione u 26,7% chorych).

Izawukonazol w leczeniu inwazyjnej aspergilozy i/lub mukormykozy – analizy *post-hoc* w łącznych populacjach badań SECURE i VITAL, w podgrupach zdefiniowanych wg umiejscowienia IFD – analizy *Durand 2021* i *Schwartz 2020*

Ponadto w analizie klinicznej uwzględniono 2 dodatkowe, opublikowane analizy retrospektywne, przeprowadzone w łącznych populacjach badań SECURE i VITAL w podgrupach chorych zdefiniowanych *post-hoc*, według umiejscowienia IFD, wśród których większość stanowili pacjenci z zakażeniem grzybami *Aspergillus* i/lub *Mucorales*: *Durand 2021* (chorzy z inwazyjną grzybicą zatok przynosowych, leczonych w badaniu SECURE lub VITAL) i *Schwartz 2020* (chorzy z inwazyjną grzybicą z zajęciem OUN, leczeni w badaniu SECURE lub VITAL lub w ramach programu kontrolowanego dostępu do leku). W wymienionych pracach ocenie poddano wyłącznie skuteczność leczenia izawukonazolem: przeżycie całkowite i odpowiedź na leczenie.

Skuteczność kliniczna

W populacji pacjentów z inwazyjną grzybicą zatok przynosowych (N = 50, w tym 88% chorych z zakażeniem *Aspergillus* i/lub *Mucorales*, 34% chorych z opornością lub nietolerancją wcześniejszego leczenia) przeżycie całkowite wyniosło 82% w dniu 42. i 70% w dniu 84. W podgrupie chorych z opornością/nietolerancją wcześniejszego leczenia wskaźnik OS w dniach 42. i 84. wyniósł, odpowiednio, 76% i 65%.

Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

U chorych z inwazyjną aspergilozą zatok przynosowych OS w dniach 42. i 84. wyniosło 95% i 86%; u chorych z mukormykozą zatok przynosowych – odpowiednio 59% i 53%; a u pacjentów z zakażeniami mieszanymi *Mucorales* + *Aspergillus* – 75% w obu okresach obserwacji. Odpowiedź na leczenie ogółem (powodzenie leczenia) w dniu EOT stwierdzono u 31,9% chorych, a u 29,8% doszło do stabilizacji choroby. Odpowiedź kliniczną w dniu EOT uzyskano u 60,0% chorych, w tym u 61,3% pacjentów z opornością/nietolerancją wcześniejszego leczenia.

W populacji pacjentów z inwazyjną grzybicą z zajęciem ośrodkowego układu nerwowego (N = 36, w tym 61,1% chorych z zakażeniem *Aspergillus* i/lub *Mucorales*, 44,4% chorych z opornością lub nietolerancją wcześniejszego leczenia) przeżycie całkowite wyniosło 80,6% w dniu 42., 69,4% w dniu 84. oraz 61,6% do dnia 183. W podgrupach pacjentów opornych na wcześniejsze leczenie, nietolerujących wcześniejszego leczenia lub wykazujących zarówno oporność jak i nietolerancję wcześniejszego leczenia przeciwgrzybiczego wskaźnik OS wynosił, odpowiednio, 90,9%, 100% i 100% w dniu 42. oraz 81,8%, 100% i 100% w dniu 84. U chorych z inwazyjną aspergilozą z zajęciem OUN OS w dniach 42. i 84. wyniosło 87,5% i 62,5%; u chorych z mukormykozą z zajęciem OUN – 63,6% w obu okresach obserwacji; a u pacjentów z zakażeniami mieszanymi *Aspergillus* +/- *Mucorales* – 66,7% i 33,3%. Odpowiedź na leczenie ogółem (powodzenie leczenia) w dniu EOT stwierdzono u 36,1% chorych, a u 16,7% doszło do stabilizacji choroby. Odpowiedź kliniczną w dniu EOT uzyskano u 58,3% chorych, w tym u 68,8% pacjentów z opornością/nietolerancją wcześniejszego leczenia.

Izawukonazol vs lipidowe postacie amfoterycyny B – porównanie pośrednie (metaanaliza sieciowa NMA)

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania badań pierwotnych, zidentyfikowano łącznie 3 badania klinicznych, które pozwoliły na przeprowadzenie metaanalizy sieciowej, w ramach której możliwe było porównanie izawukonazolu (ISA) z amfoterycyną w postaci liposomalnej, poprzez łańcuch obejmujący worykonazol oraz konwencjonalną amfoterycynę B: *SECURE* (publikacja *Maertens 2016*), *GCAS* (publikacje *Herbrecht 2002* oraz *Herbrecht 2015*) i *Leenders 1998*. Wszystkie uwzględnione badania były wieloośrodkowymi próbami klinicznymi z randomizacją, z podwójnym zaślepieniem w badaniu *SECURE* oraz bez zaślepienia w pozostałych badaniach. Badania charakteryzowały się bardzo dobrą lub dobrą jakością.

W każdym z rozpatrywanych badań włączono chorych z inwazyjną chorobą grzybiczą, przy czym w badaniu GCAS uwzględniono jedynie chorych z aspergilozą, a w SECURE z aspergilożą lub innymi grzybami strzępkowymi. Badania SECURE oraz GCAS były dużymi badaniami klinicznymi, obejmującymi kilkaset pacjentów – po 258 w obu grupach badania SECURE, oraz 179 w grupie VOR i 164 w grupie AmB badania GCAS. W porównaniu z tymi badaniami, próba Leenders 1998 obejmowała bardzo małą populację pacjentów – ogółem wyniki skuteczności klinicznej podano dla 66 chorych, 34 w grupie I-AmB oraz 32 w grupie AmB. Charakterystyki pacjentów uwzględnionych w badaniach były zbliżone. Ze względu na ograniczenia danych nie było możliwe przeprowadzenie pośredniej oceny bezpieczeństwa.

Skuteczność kliniczna

Śmiertelność całkowita - zgon z jakiegokolwiek przyczyny

W ramach oceny ryzyka zgonu z jakiegokolwiek przyczyny przeprowadzono obliczenia w 3 wariantach (podstawowym oraz dwie analizy wrażliwości), wyróżnionych względem ocenianej populacji chorych. W żadnym z przeprowadzonych wariantów nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ISA a L-AmB 5 w częstości zgonów:

- populacja chorych z potwierdzoną/prawdopodobną aspergilożą (wariant podstawowy): OR = 0,83 (95% CrI: 0,22; 3,27);
- populacja chorych z potwierdzoną/prawdopodobną inwazyjną chorobą grzybiczą (analiza wrażliwości 1): OR = 0,85 (95% CrI: 0,11; 6,69);
- populacja chorych z potwierdzoną/prawdopodobną/możliwą inwazyjną chorobą grzybiczą (analiza wrażliwości 2): OR = 1,07 (95% CrI: 0,31; 3,88)

Odpowiedź na leczenie

Ocenę odpowiedzi na leczenie prowadzono ogólnie w populacji pacjentów z potwierdzoną lub prawdopodobną inwazyjną chorobą grzybiczą. Wśród tych pacjentów, nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w szansie uzyskania odpowiedzi na leczenie podczas terapii izawukonazolem w porównaniu do liposomalnej afoterycyny B: OR = 1,33 (95% CrI: 0,37; 4,74).

Badania prowadzone w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej

Skuteczność kliniczna

Śmiertelność

Ogółem wskaźniki częstości zgonów wskazywały na brak różnic między terapią izawukonazolem i worykonazolem. W badaniu *Stull 2019* odnotowano w grupie ISA częstość zgonów ogółem 27,3%, w grupie AmB 12,5%, a w grupie VOR 45,0% - nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy tymi grupami w ryzyku wystąpienia zgonu. Częstość zgonów w badaniu *Zurl 2020* wynosiła 34% (leczenie izawukonazolem). W badaniu *Cheng 2020* częstość zgonów w czasie 6 tygodni wyniosła w grupie ISA 42,9%, a w grupie VOR 34,4%. Wskaźniki te w okresie 12 tygodni wynosiły odpowiednio 50,0% i 40,6%. Częstość zgonów w podgrupie pacjentów, która zakończyła leczenie bez zmiany leku, wynosiła po 6 tygodniach 55% w grupie ISA oraz 45,0% w grupie VOR, a po 12 tygodniach 55,0% w grupie ISA i 50,0% w grupie VOR.

Częstość zgonów związanych z chorobą grzybiczą opisano w badaniu *Zurl 2020*, wyniosła ona 9% (3/32 pacjentów).

Odpowiedź na leczenie

W badaniu *Cheng 2020* częstość powodzenia terapii wyniosła po 6 tygodniach 32,1% w grupie ISA i 37,5% w grupie VOR, a po 12 tygodniach 46,4% w grupie ISA i 50,0% w grupie VOR. W podgrupie pacjentów która ukończyła leczenie pierwotnie zastosowanym preparatem, częstość powodzenia terapii wyniosła po 6 tygodniach 35,0% w grupie ISA i w grupie VOR, a po 12 tygodniach 40,0% w grupie ISA i 45,0% w grupie VOR.

W badaniu *Zurl 2020* pełną odpowiedź kliniczną osiągnięto po 18 (60%) kursach terapii izawukonazolem, a odpowiedź częściową po 8 (27%) kursach tej terapii. Choroba stabilna: utrzymywała się w 1 (3%) przypadku kursu terapii izawukonazolem.

Dane o hospitalizacji

Długość pierwotnej hospitalizacji wynosiła przeciętnie (mediana) 21 dni w grupie ISA, 42 dni w grupie VOR oraz 32 dni w grupie AmB. Częstość użycia wentylacji mechanicznej wyniosła 32% w grupie ISA, 45% w grupie VOR oraz 13% w grupie AmB. Częstość przyjęć do oddziału intensywnej terapii wyniosła

55% w grupie ISA, 55% w grupie VOR oraz 46% w grupie AmB. W żadnym z porównań pomiędzy tymi grupami nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic.

Bezpieczeństwo

W badaniu *Cheng 2020* zdarzenia niepożądane, które prowadziły do zakończenia stosowania przypisanej terapii raportowano rzadziej wśród pacjentów otrzymujących izawukonazol w porównaniu do worykonazolu (4% vs 22%), różnice nie były jednak statystycznie istotne, $p = 0,08$. Wśród chorych otrzymujących worykonazol, u 4 raportowano ostre uszkodzenie wątroby, u 2 pacjentów wystąpiły zmiany stanu psychicznego, a u jednego – stan ogólnego rozbicia. Autorzy nie przedstawili szczegółowego powodu przerwania leczenia izawukonazolem u jednego pacjenta, u którego nastąpiło ono w wyniku AE.

W badaniu *Stull 2019* u żadnego z chorych otrzymujących izawukonazol nie raportowano redukcji dawki leczenia. Redukcja dawki leczenia była wymagana u jednego (3,2%) chorego leczonego worykonazolem, jednak nie odnaleziono informacji, czy było to wynikiem wystąpienia zdarzenia niepożądanego czy brakiem oczekiwanej skuteczności. Również u jednego (3,2%) chorego otrzymującego AmB konieczna była redukcja dawki, z powodu niewydolności nerek.

W grupie otrzymującej izawukonazol u jednego z pacjentów dokonano zmiany leczenia na worykonazol z powodu podwyższonych enzymów wątrobowych. Całkowite zakończenie leczenia było wymagane u trzech pacjentów, po 1 (3,2%) w grupach ISA, VOR oraz AmB.

W publikacji *Zurl 2020* odnaleziono informacje o zdarzeniach niepożądanych odnotowanych u 18% pacjentów leczonych izawukonazolem. Były to w dwóch przypadkach podwyższone enzymy wątrobowe, a także po jednym przypadku: anafilaksji (włączając duszności i rumień uogólniony [*generalized erythema*]), leukopenii (liczba leukocytów 1,52 g/l), parestezji, oraz rumienia i podwyższonych enzymów wątrobowych (ostatnie dwa AEs raportowane u tego samego pacjenta). Autorzy zaznaczają, że chorzy otrzymujący izawukonazol przeciw inwazyjnemu zakażeniu grzybiczemu przyjmowali jednocześnie terapię w leczeniu choroby podstawowej.

16 Dyskusja

Inwazyjna aspergiloza i mukormykoza są bardzo rzadkimi, zagrażającymi życiu infekcjami grzybiczymi, występującymi na ogół u chorych z zaburzeniami odporności. Liczba dostępnych opcji terapeutycznych jest w rozpatrywanych wskazaniach ograniczona, szczególnie u pacjentów, u których nie można zastosować leczenia pierwszego wyboru, tj. worykonazolu – w przypadku inwazyjnej aspergilozy i liposomalnej amfoterycyny B – u chorych z mukormykozą. Niezbędnym wydaje się zatem objęcie refundacją dodatkowej, skutecznej opcji terapii, zalecanej do stosowania w docelowej grupie chorych – antybiotyku przeciwgrzybiczego o szerokim spektrum terapeutycznym, korzystnym profilu bezpieczeństwa oraz możliwie ograniczonym ryzyku interakcji z innymi terapiami, którym muszą być poddawani chorzy ze względu na chorobę/stan podstawowy (*APD Cresemba 2021*).

Izawukonazol jest lekiem przeciwgrzybiczym do stosowania ogólnego, z grupy pochodnych triazolu (azole; azole II generacji). Substancja czynna izawukonazol powstaje w wyniku doustnego lub dożylnego podania siarczanu izawukonazonium. Izawukonazol działa grzybobójczo, blokując syntezę ergosterolu, głównego składnika błon komórkowych grzyba. W przeciwieństwie do innych antybiotyków z grupy azoli II generacji (jak worykonazol i pozakonazol), izawukonazol dobrze rozpuszcza się w wodzie i nie wymaga dodatku beta-cyklodekstryny (np. hydroksypropylobetadeksu) do formułacji dożylniej, co eliminuje ryzyko nefrotoksyczności związane ze stosowaniem wspomnianej substancji pomocniczej (*APD Cresemba 2021*). Izawukonazol jest więc dobrym kandydatem do refundacji jako dodatkowa, skuteczna opcja terapeutyczna o korzystnym profilu bezpieczeństwa. Zgodnie z Analizą Problemu Decyzyjnego dla produktu Cresemba, za komparator w analizie klinicznej należy uznać lipidowe postacie amfoterycyny B w populacji pacjentów z inwazyjną aspergilozą, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane, natomiast nie można wskazać jednoznacznie komparatora dla chorych z mukormykozą, którzy nie mogą otrzymać amfoterycyny B (poza samym izawukonazolem w ramach finansowania w JGP) (*APD Cresemba 2021*). Lek Cresemba ma statusu leku sierocego w UE nadany w 2014 roku (*EMA 2014a, EMA 2014b*) i status ten został podtrzymany po pozytywnej decyzji rejestracyjnej (*EMA 2015a, EMA 2015b*).

W celu oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa izawukonazolu w populacji chorych z inwazyjną aspergilozą oraz w populacji chorych z mukormykozą, wykonano przegląd systematyczny badań klinicznych w trzech bazach danych (Pubmed, Embase, oraz Cochrane) i w jego wyniku zidentyfikowano dwa duże badania kliniczne (próby *SECURE* oraz *VITAL*) oraz trzy badania prowadzone w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej. Do badań odnaleziono liczne publikacje oraz doniesienia konferencyjne

prezentujące wyniki w różnie zdefiniowanych podgrupach. Badanie *SECURE* było próbą kliniczną III fazy z randomizacją, podwójnym zaślepieniem, w której oceniano, czy izawukonazol jest nie mniej skuteczną opcją terapeutyczną niż worykonazol w leczeniu (głównie) inwazyjnej aspergilozy. Worykonazol nie był podstawowym komparatorem w analizie, gdyż populacja docelowa obejmuje pacjentów z IA, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane, umożliwił jednak stworzenie sieci porównania pośredniego oraz bezpośrednią porównawczą ocenę bezpieczeństwa obu interwencji.

W próbie *VITAL* z kolei oceniono skuteczność i bezpieczeństwo stosowania izawukonazolu w populacji chorych z mukormykozą – badanie było próbą kliniczną bez randomizacji. Z kolei badania oceniające izawukonazol w ramach rzeczywistych praktyk klinicznych (*Cheng 2020, Stull 2019, Zurl 2020*) były w większości retrospektywnymi (*Cheng 2020, Stull 2019*) badaniami, oceniającymi stosunkowo małe grupy pacjentów (chorzy otrzymujący izawukonazol: 28 w próbie *Cheng 2020*, 22 w próbie *Stull 2019* oraz 30 w badaniu *Zurl 2020*) – oceniani pacjenci mieli głównie inwazyjną aspergilozę i żadne z badań prowadzonych w rzeczywistej praktyce klinicznej nie przedstawiało osobno wyników oceny izawukonazolu w leczeniu chorych z mukormykozą (nawet jeśli w ocenianej kohorcie tacy pacjenci byli obecni).

W ramach badania *SECURE*, ocenę nie mniejszej skuteczności izawukonazolu w porównaniu do worykonazolu przeprowadzono w zakresie wpływu leku na śmiertelność pacjentów – oceniono różnice w częstości zgonów w okresie 42 dni leczenia. Ten punkt końcowy jest często stosowany w badaniach nad inwazyjną aspergilozą, gdyż w obiektywny sposób odzwierciedla wpływ leczenia na śmiertelność z powodu grzybicy – analiza w dłuższym okresie jest często zaburzona zgonami w wyniku aktywności chorób współistniejących (*Maertens 2018*). Analiza potwierdziła nie mniejszą skuteczność izawukonazolu wobec worykonazolu w zakresie śmiertelności, dodatkowo też nie stwierdzono istotnych różnic w odpowiedzi na leczenie pacjentów otrzymujących izawukonazol oraz worykonazol. W ramach oceny bezpieczeństwa odnotowano istotne korzyści wynikające z zastosowania izawukonazolu zamiast worykonazolu – w większości wykonanych porównań nie stwierdzano istotnych różnic w profilu bezpieczeństwa obu leków, ale tam, gdzie takie różnice stwierdzano, zawsze wskazywały na zmniejszenie ryzyka po stronie izawukonazolu. Dotyczyło to zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z leczeniem, zakończenia leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, a także występowania zdarzeń kwalifikowanych w poszczególnych kategoriach MedDRA: zaburzeń skóry i tkanki podskórnej, zaburzeń oka oraz zaburzeń wątroby i dróg żółciowych. Tak więc wyniki badania *SECURE* świadczyły o nie mniejszej skuteczności izawukonazolu niż worykonazolu, przy ogólnej poprawie obserwowanego profilu bezpieczeństwa terapii.

Z uwagi na fakt, że nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących izawukonazol z lipidowymi postaciami amfoterycyny B w leczeniu pacjentów z inwazyjną aspergilozą, postanowiono przeprowadzić porównanie pośrednie tych dwóch leków. W ramach wyszukiwania badań pierwotnych zidentyfikowano więc dodatkowo dwa badania, które umożliwiły takie porównanie: próby *GCAS* oraz *Leenders 1998* (po stronie izawukonazolu wykorzystano dane z badania *SECURE*). Badanie te pozwoliły na porównanie izawukonazolu z liposomalną amfoterycyną B w zakresie oceny skuteczności klinicznej: śmiertelności ogólnej oraz odpowiedzi na leczenie. W obu tych punktach końcowych nie stwierdzono znamienych różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami, co wskazywało na podobną skuteczność izawukonazolu oraz liposomalnej amfoterycyny B u pacjentów z inwazyjną aspergilozą.

Badanie *VITAL* było jedyną odnalezioną próbą kliniczną ukierunkowaną na ocenę izawukonazolu w populacji chorych na mukormykozę, co może wynikać z rzadkiego występowania tego schorzenia (izawukonazol we wnioskowanym wskazaniu ma status leku sierociego w UE, *APD Cresemba 2021*). W badaniu uwzględniono 37 pacjentów leczonych izawukonazolem z powodu potwierdzonej lub podejrzewanej mukormykozy, rozpoznawanych zgodnie z zaleceniami EORTC/MSG z 2008 r., z czego 16 pacjentów otrzymało izawukonazol jako terapię ratunkową po oporności na wcześniejsze leczenie lub po nietolerancji wcześniejszego leczenia przeciwgrzybiczego; w odrębnej analizie uwzględniono dodatkowych 8 pacjentów, u których zakażenie grzybem z rzędu *Mucorales* współwystępowało z zakażeniem innym patogenem grzybiczym. Z uwagi na jednoramienny charakter badania (poza porównawczą analizą ograniczoną do chorych leczonych w I linii), wyniki mają charakter opisowy, jednak mogą być interpretowane w kontekście znanego, złego rokowania u chorych z mukormykozą (śmiertelność szacowana na 35 do nawet 100%, w zależności od postaci choroby; *Petrikkos 2012, APD Cresemba 2021*), jak i w kontekście wyników badań oceniających skuteczność innych systemowych terapii przeciwgrzybiczych w zbliżonych populacjach pacjentów.

U chorych z wyłączną mukormykozą uwzględnionych w badaniu *VITAL* uzyskano odsetek odpowiedzi (ocena w momencie zakończenia terapii) na poziomie 32% w całej populacji i 36% w podgrupie chorych opornych na wcześniej zastosowaną terapię przeciwgrzybiczą. Są to wyniki zbliżone do obserwowanych u chorych leczonych amfoterycyną B (terapia skuteczna u 40% chorych; *Kara 2009*) – lekiem stanowiącym standard leczenia, zalecanym do stosowania w I linii. Przy czym różnica w zastosowanych schematach badawczych: cytowane wyniki leczenia AmB pochodzą z badania retrospektywnego (przeгляд kart pacjentów z lat 2001–2005), w którym ocena odpowiedzi i sukcesu terapeutycznego dokonywana była lokalnie, bez ściśle określonych, powszechnie obowiązujących kryteriów (*Kara 2009*); w przypadku

bardziej współcześnie prowadzonego, prospektywnego badania *VITAL* (pierwsi pacjenci włączeni w 2008 r.) oceny odpowiedzi dokonywała, poza badaczami, centralna komisja (DRC), zgodnie ze ścisłymi kryteriami określonymi protokołem badania, w zakresie definicji poszczególnych kategorii odpowiedzi, jak i punktów czasowych obserwacji. Oszacowania skuteczności izawukonazolu należy zatem uznać za znacznie bardziej konserwatywne od analogicznych oszacowań dostępnych dla AmB. Śmiertelność całkowita wśród chorych leczonych izawukonazolem z powodu mukormykozy w badaniu *VITAL* wyniosła 43% (do dnia 84.), co było wartością zbliżoną do obserwowanych w badaniach dla amfoterycyny B – 55% (*Kara 2009*) oraz pozakonazolu – leku stosowanego w ratunkowym leczeniu mukormykozy, poza wskazaniami rejestracyjnymi – 38% (*Greenberg 2006, van Burik 2006*). W samym badaniu *VITAL* przeprowadzono analizę porównawczą typu *case-control*, w której do podgrupy chorych leczonych w I linii izawukonazolem, włączonych prospektywnie do badania *VITAL* dopasowano odpowiadającą im pod względem istotnych charakterystyk klinicznych kontrolną grupę chorych leczonych w I linii amfoterycyną B (chorzy z rejestru FungiScope). Wyniki tego porównania również wskazują, że skuteczność izawukonazolu w redukcji śmiertelności całkowitej jest zbliżona do skuteczności AmB. Warto również odnotować, że wśród chorych leczonych izawukonazolem, u których zakażenie grzybem z rzędu *Mucorales* występowało z zakażeniem innym patogenem grzybiczym śmiertelność była porównywalna do obserwowanej u pacjentów z wyłączną mukormykozą – 38%. W populacji chorych z mukormykozą analizowanej w badaniu *VITAL* izawukonazol był dobrze tolerowany – przerwanie leczenia z powodu toksyczności wystąpiło w przypadku stosunkowo niewielu (16%) pacjentów. Z dostępnych dowodów naukowych wynika zatem, że w leczeniu mukormykozy izawukonazol stanowi dobrze tolerowaną opcję terapii o skuteczności porównywalnej do stanowiącej standard terapii i stosowanej w I linii amfoterycyny B, przy braku charakteryzującego terapię AmB ograniczenia w postaci nefrotoksyczności ograniczającej dawkę.

Efektywność kliniczną izawukonazolu oceniono ponadto w stanowiącej skrajnie trudne wyzwanie terapeutyczne grupie chorych z mieszanymi IFD (badanie *VITAL*), wśród których większość stanowili pacjenci z zakażeniem *Aspergillus* i/lub *Mucorales*, w większości oporni na wcześniej stosowane systemowe leczenie przeciwgrzybicze. Pomimo stosunkowo niskiego odsetka odpowiedzi (14,3%) obserwowana w tej grupie śmiertelność, na poziomie 27%, świadczy o wysokiej wartości izawukonazolu w ratunkowym leczeniu tej grupy pacjentów. Dodatkowe wyniki wspierające wnioski o skuteczności wnioskowanej terapii uzyskano w dodatkowych analizach podgrup chorych z inwazyjnymi chorobami grzybiczymi (wśród których większość stanowili chorzy z inwazyjną aspergilozą i/lub mukormykozą) o szczególnie złym rokowaniu ze względu na umiejscowienie IFD: pacjentów z zajęciem zatok przynosowych, z czego u ok. 30%

stwierdzono zajęcie OUN (śmiertelność: 30%) oraz w grupie z zajęciem ośrodkowego układu nerwowego (śmiertelność: 31%).

Podsumowując, leczenie izawukonazolem pacjentów z inwazyjną aspergilozą jest równie skuteczne co terapia worykonazolem, przy lepszym profilu bezpieczeństwa, a dzięki podobnej biodostępności formy dożylniej i doustnej umożliwia łatwe przełączanie drogi podania i kontynuację ambulatoryjną leczenia. Odpowiada to na niezaspokojone potrzeby pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane i wymagają zastosowania amfoterycyny B, wobec której w porównaniu pośrednim wykazano podobną skuteczność ISA. Jest też skuteczną opcją terapeutyczną u pacjentów z mukormykozą, a u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane, pozostaje jedyną terapią pierwszego wyboru wskazywaną przez wytyczne. Objęcie refundacją izawukonazolu jest więc odpowiedzią na niezaspokojone potrzeby pacjentów z tą ciężką i rzadką jednostką chorobową.

17 Ograniczenia

Ograniczenia przeprowadzonej analizy

- Odnalezione dowody kliniczne dotyczące efektywności eksperymentalnej są ograniczone, porównanie z amfoterycyną B w przypadku pacjentów z IA wymagało wykonania porównania pośredniego, natomiast w przypadku mukormykozy odnaleziono tylko badanie jednoramienne (w którym dodatkowo wykonano porównanie z zewnętrzną grupą kontrolną), należy mieć jednak na uwadze, że wspomniane grzybice są chorobami rzadkimi, a Cresemba posiada status leku sierocego, ponadto w mukormykozie, gdy leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane opcje terapeutyczne są ograniczone. Ponadto jednak dostępne są liczne analizy w różnych podgrupach, przybliżających populacje docelowe, a także dane z rzeczywistej praktyki klinicznej.
- W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono jedno badanie z randomizacją (*SECURE*), dotyczące populacji pacjentów z inwazyjną aspergilozą. Celem badania była ocena skuteczności ISA względem standardu leczenia (wg wytycznych obowiązujących w okresie rozpoczynania badania – worykonazolu), w związku z czym do badania nie kwalifikowano pacjentów, u których stosowanie worykonazolu nie jest wskazane, stanowiących docelową populację z IA we wniosku o refundację – przed zmianą protokołu, która wykluczyła z udziału w badaniu pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim uszkodzeniem nerek, do badania włączono 20 takich pacjentów w grupie ISA i 33 w grupie VOR. Populację chorych z IA w większym stopniu odpowiadającej wnioskowanej populacji chorych uwzględniono natomiast w jednoramiennym badaniu *VITAL* (pacjenci z uszkodzeniem nerek, definiowanym początkowo jako CrCL < 50 ml/min, a po modyfikacji protokołu – jako eGFR < 60 ml/min/1,73 m²).
- W wyżej wymienionych badaniach klinicznych rozpoznanie inwazyjnego zakażenia grzybiczego (IFD) była potwierdzana już w trakcie leczenia; należy mieć jednak na uwadze, że dokładne rozpoznanie rodzaju patogenu jest utrudnione – wynika to z długiego czasu oczekiwania na wynik oceny klinicznej (w przypadku przeprowadzania biopsji będącej jak dotąd najskuteczniejszą metodą identyfikacji) lub brak precyzyjnych wyników wskazujących na konkretny patogen (w przypadku oceny na podstawie markerów grzybiczych i metod obrazowych, takich jak tomografia wysokiej rozdzielczości [HRCT, z ang. *high-resolution computed tomography*]) (*Styczyński 2014*), inwazyjne choroby grzybicze najczęściej są diagnozowane u pacjentów z osłabioną odpornością, spowodowaną chorobą podstawową (najczęściej białaczką lub inną chorobą nowotworową); w

wynikach obrazowania HRCT mukormykoza może zostać pomyłona z aspergilozą lub zakażeniem innym niż grzybicze (*Maertens 2019*), które według oszacowań występują u około 30% pacjentów z chorobą podstawową (*Styczyński 2014*); dlatego w związku z powyższym, leczenie wdrażane jest przed precyzyjnym rozpoznaniem patogenu w celu zwiększenia szans na przeżycie pacjenta.

- Uwzględniona w odnalezionych badaniach klinicznych (badanie *VITAL*) populacja chorych z mukormykozą była szersza niż populacja wnioskowana, tj. obejmowała, poza chorymi wykazującymi oporność lub nietolerancję wcześniej zastosowanego leczenia przeciwgrzybiczego (43% populacji z wyłączną mukormykozą – *Marty 2016*), także pacjentów, u których izawukonazol zastosowano w I linii leczenia; z uwagą na rzadkość występowania i heterogeniczność mukormykoz uznano za zasadne uwzględnienie w analizie klinicznej całości dostępnych wyników, we wszystkich opisanych podgrupach; ponadto w przypadku chorych wykazujących oporność lub nietolerancję wcześniej zastosowanego leczenia przeciwgrzybiczego nie wskazano jednoznacznie, że u wszystkich chorych w tej grupie nie było wskazane leczenie amfoterycyną B – niemniej mając na uwadze pozycję tego leku w wytycznych klinicznych, jako leczenia z wyboru u chorych na mukormykozę zasadne jest wnioskowanie, że oporność lub nietolerancja co najmniej u większości chorych w tej podgrupie dotyczyła właśnie amfoterycyny B.
- W analizie porównawczej (kliniczno-kontrolnej; izawukonazol vs amfoterycyna B) przeprowadzonej w ramach badania *VITAL* w populacji chorych z mukormykozą leczonych w I linii w grupie kontrolnej uwzględniono pacjentów leczonych konwencjonalną postacią amfoterycyny B (21% grupy kontrolnej), która obecnie nie jest zalecana do stosowania jako postać mniej bezpieczna;
- W przypadku gdy raportowany punkt końcowy opisujący ogólną odpowiedź na leczenie (powodzenie terapii) zależał od odpowiedzi radiologicznej, istniało ryzyko zaniżenia ogólnej efektywności terapii, gdyż odpowiedź radiologiczna jest często opóźniona w stosunku do poprawy klinicznej (*Segal 2008*).
- W ramach przeglądu systematycznego nie zidentyfikowano żadnych badań klinicznych, które bezpośrednio porównywałyby izawukonazol z lipidowymi postaciami amfoterycyny B, wybranymi jako komparator w populacji chorych z inwazyjną aspergilozą – udało się jednak zidentyfikować badania, które pozwoliły na pośrednie porównanie tych dwóch interwencji wśród pacjentów z inwazyjną aspergilozą;

- Badania uwzględnione w porównaniu pośrednim cechowała pewna heterogeniczność, która mogła wpływać na obserwowane wyniki porównania pośredniego, z najważniejszych przyczyn heterogeniczności można wymienić następujące:
 - Badanie *SECURE* było próbą zaślepioną, podczas gdy pozostałe badania wykorzystane w porównaniu pośrednim były próbami bez zaślepienia;
 - W badaniach *SECURE* oraz *GCAS* użyto standardowych kryteriów (EORTC/MSG z 2008 roku) rozpoznania inwazyjnej choroby grzybiczej (w podziale na potwierdzoną, prawdopodobną lub możliwą inwazyjną chorobę), podczas gdy w starszym badaniu *Leenders 1998* wykorzystano własne kryteria inwazyjnej choroby grzybiczej, bez podziału na wspomniane kategorie;
 - Liczebność pacjentów w badaniu *Leenders 1998* była bardzo mała (32 pacjentów w grupie AmB oraz 34 pacjentów w grupie L-AmB), przy znacznie większej liczbie ocenianych chorych w dwóch pozostałych badaniach (po 258 w każdej grupie badania *SECURE* oraz 179 w grupie VOR i 164 w grupie AmB badania *GCAS*);
 - W badaniach *SECURE* oraz *GCAS* wyróżniono wyniki osobno dla chorych z potwierdzoną lub podejrzaną aspergilozą – natomiast w badaniu *Leenders 1998* populację stanowili chorzy z różnymi inwazyjnymi infekcjami grzybiczymi. Pomimo, że większość pacjentów tego badania stanowili chorzy z potwierdzoną lub podejrzaną aspergilozą (55/66, 83,3%), to jednak obecność niewielkiej grupy chorych z innym rodzajem zakażenia grzybiczego stanowiła ograniczenie.

Ograniczenia odnalezionych badań

- Ograniczenia badań klinicznych dotyczących chorych na inwazyjną aspergilozę:
 - w badaniu *SECURE* zastosowano ograniczenia w doborze populacji – wykluczono chorych z AIDS, nieprawidłową czynnością wątroby lub nerek oraz pacjentów przyjmujących azole przeciwgrzybicze w ramach leczenia profilaktycznego; dodatkowo u dużego odsetka pacjentów chorobą podstawową były nowotwory hematologiczne lub byli to chorzy po przeszczepieniu szpiku kostnego, co uniemożliwia uogólnienie otrzymanych wyników w stosunku do całej populacji chorych z inwazyjnym zakażeniem grzybiczym;
 - w publikacji Horn 2016 przedstawiono dodatkowo wyniki w podgrupie chorych z zaburzeniami czynności nerek, jednak liczebności tych podgrup były niewielkie (20 vs 33,

- odpowiednio dla ISA i VOR); ograniczenie to powstało jednak z uwagi na bezpieczeństwo pacjentów – ze względu na możliwość kumulacji substancji pomocniczej worykonazolu w podaniu dożylnym, opartej na cyklodekstrynie, chorzy z zaburzeniami czynności nerek umiarkowanymi do ciężkich, byli wykluczani z badania po 3 latach od rekrutacji;
- SECURE było kontrolowanym badaniem klinicznym, zatem uzyskane wyniki nie odzwierciedlały precyzyjnie warunków rzeczywistej praktyki klinicznej, jednak analizy i podgrupy zostały zdefiniowane *a priori*, a dane zbierano prospektywnie, aby przeprowadzić analizę z uwzględnieniem możliwie dużej liczby zmiennych;
 - efektywność kliniczną pacjentów z IA i uszkodzeniem nerek poddano ocenie w ramach jednoramiennego badania klinicznego *VITAL* – analizowana kohorta z IA i uszkodzeniem nerek była niewielka (N = 24), z czego 4 pacjentów włączonych do badania przed modyfikacją protokołu nie spełniało aktualnie obowiązującego kryterium uszkodzenia nerek (eGFR < 60 ml/min/1,73 m²).
- Ograniczenia badań klinicznych dotyczących chorych na mukormykozę:
 - badanie *VITAL* było jedynym odnalezionym badaniem prowadzonym w populacji chorych z mukormykozą, i była to próba jednoramienna bez randomizacji, warto jednak zauważyć, że mukormykozy należą do rzadkich chorób grzybiczych, w związku z czym przyjęty sposób analizy skuteczności i bezpieczeństwa jest akceptowalny, co potwierdziły pozytywne decyzje urzędów rejestracji leków (m.in. EMA i FDA) dla produktu leczniczego Cresemba we wnioskowanym wskazaniu;
 - liczebność populacji chorych z mukormykozą, uwzględnionej w badaniu *VITAL*, była niewielka (37 pacjentów z wyłączną mukormykozą oraz 8 chorych z mieszaną IFD obejmującą zakażenie grzybem z rzędu *Mucorales*), z czego tylko część ściśle odpowiadała populacji docelowej pod względem braku możliwości zastosowania amfoterycyny B; co jednak odpowiada rzeczywistej rzadkości mukormykozy;
 - w analizie porównawczej (kliniczno-kontrolnej; izawukonazol vs amfoterycyna B) przeprowadzonej w ramach badania *VITAL* w populacji chorych z mukormykozą leczonych w I linii terapii izawukonazolem trwała przeciętnie znacznie dłużej od terapii amfoterycyną B (mediana 102 dni vs 18 dni).
 - Ograniczenia badań klinicznych dotyczących chorych z mieszanymi IFD, z udziałem aspergilozy i/lub mukormykozy:

- dane kliniczne dla tej subpopulacji chorych pochodzą wyłącznie z analizy *post-hoc* (populacja wyodrębniona *post-hoc*) jednoramiennego badania *VITAL*, obejmującej małą grupę pacjentów (N = 15), z czego tylko część nie mogła otrzymywać amfoterycyny B (oporność na wcześniejsze leczenie: 66,7% badanej próby) i nie wszyscy spełniali kryteria wnioskowanego wskazania odnośnie stwierdzonego patogenu (grzybem z rodzaju *Aspergillus* i/lub z rzędu *Mucorales*: 86,7% badanej próby); podobnie jak w przypadku wyłącznej mukormykozy, ograniczenia te wynikają z dużej rzadkości występowania analizowanych schorzeń, a brak grupy kontrolnej – dodatkowo z braku określonego standardu leczenia, który mógłby stanowić leczenie kontrolne;
- w analizie wyników nie wyodrębniono podgrupy chorych wcześniej leczonych pacjentów.
- Ograniczenia analiz przeprowadzonych w *post-hoc* wyodrębnionych podgrupach pacjentów łącznych populacji badań klinicznych +/- NPP (pacjenci z zajęciem zatok przynosowych, pacjenci z zajęciem OUN): badania *Durand 2021* i *Schwartz 2020* były analizami retrospektywnymi, obejmującymi grupy chorych leczonych (w większości) w badaniach klinicznych *SECURE* i *VITAL*, zdefiniowane *post-hoc*; z uwagi na charakter tych analiz (retrospektywne, *post-hoc*) oraz dużą heterogeniczność badanych podgrup (zróżnicowanie patogenów grzybiczych i linii leczenia; w przypadku analizy *Schwartz 2020* także wieku – 8% [n = 3] populacji stanowiły dzieci) ich wyniki należy interpretować z ostrożnością, jako dane uzupełniające i wspierające wnioski uzyskane w głównych analizach prospektywnych badań klinicznych.
- Ograniczenia badań dotyczących rzeczywistej praktyki klinicznej:
 - w analizie *Cheng 2020* oceniano skuteczność i bezpieczeństwo izawukonazolu, worykonazolu i posakonazolu w leczeniu inwazyjnej aspergilozy, jednak ze względu na bardzo małą liczbę pacjentów w grupie otrzymującej posakonazol (n = 8), autorzy porównali jedynie wyniki z grupy ISA (n = 28) i VOR (n = 32); ogółem grupy w tej analizie nie były zbyt liczne, co mogło wpłynąć na istotność statystyczną wyników;
 - w publikacji *Stull 2019* przeprowadzono analizę retrospektywną dokumentacji medycznej, co powodowało ograniczenie w postaci dostępności danych (możliwość korzystania jedynie z danych z rejestrów szpitalnych, gdzie nie zawsze możliwy był dostęp do wszystkich istotnych informacji), co utrudniało porównanie wyników z całą populacją chorych z inwazyjną chorobą grzybiczą; dodatkowo, w analizie nie oceniano ciężkości

choroby podstawowej pacjentów, co mogło mieć wpływ na wyniki oceny skuteczności leczenia w każdej z grup;

- w analizie *Stull 2019* 65% chorych (n = 81) było leczonych przeciw inwazyjnemu zakażeniu grzybiczemu, natomiast 35% pacjentów (n = 43) otrzymywało terapię w ramach profilaktyki, natomiast tylko część wyników została przedstawiona w podziale na rodzaj terapii;
- w analizie *Stull 2019* w grupie kontrolnej uwzględniono pacjentów leczonych różnymi postaciami amfoterycyny B;
- w publikacji *Zurl 2020* ocena obejmowała małą liczbę pacjentów, co mogło wpłynąć na istotność wyników, dodatkowo autorzy skupili się na ocenie efektywności leczenia względem choroby podstawowej pacjentów, w tym chorych, u których stosowano ciągle pozaustrojowe natlenianie krwi (ECMO, z ang. *extracorporeal membrane oxygenation*).

18 Wnioski końcowe

Inwazyjna aspergiloza oraz mukormykoza są bardzo rzadkimi, zagrażającymi życiu infekcjami grzybiczymi, rozpoznawanymi zazwyczaj u chorych z obniżoną odpornością, m.in. pacjentów z przewlekłą neutropenią związaną z chemioterapią przeciwnowotworową, przebyłym przeszczepieniem macierzystych komórek krwiotwórczych, poddawanych leczeniu immunosupresyjnemu, z zaawansowanym zakażeniem HIV lub wymagających leczenia wysokimi dawkami kortykosteroidów. Stan kliniczny, choroba podstawowa, schorzenia współistniejące, szeroki wachlarz stosowanego leczenia towarzyszącego i interakcje lekowe oraz toksyczności często ograniczają skuteczność i możliwości zastosowania antybiotyków przeciwgrzybiczych. Izawukonazol jest pochodną triazolu o szerokim spektrum działania i bardzo dobrej biodostępności, mogącym być zamiennie stosowanym w formie dożylniej i doustnej. Jest to szczególnie korzystne, gdyż umożliwia ambulatoryjną kontynuację leczenia, przy jednoczesnym zachowaniu jego pełnej skuteczności. Dodatkowo lek ten może być bezpiecznie podany chorym z zaburzeniami czynności nerek (w tym pacjentom ze schyłkową niewydolnością nerek) oraz chorym z zaburzeniami czynności wątroby (klasa A i B w skali Childa-Pugha), gdyż nie wymaga dostosowania dawkowania w tych populacjach chorych. Izawukonazol stosowany u chorych z inwazyjną aspergilozą jest nie mniej skutecznym lekiem od worykonazolu, ale charakteryzującym się jednocześnie lepszym profilem bezpieczeństwa – obserwowano między innymi zmniejszenie ryzyka zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z prowadzonym leczeniem czy zdarzeń prowadzących do przerwania leczenia, a także zdarzeń niepożądanych związanych z wątrobą, narządem wzroku czy skórnych zdarzeń niepożądanych. Nie wykazano natomiast różnic w skuteczności klinicznej w porównaniu pośrednim z lipidowymi postaciami amfoterycyny B, zatem izawukonazol możliwy także do zastosowania doustnego stanowi alternatywę terapeutyczną u pacjentów z inwazyjną aspergilozą, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane. W populacji chorych na mukormykozę, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane, zatem o silnie niezaspokojonych potrzebach, stanowi jedyną opcję terapeutyczną. Objęcie refundacją izawukonazolu, antybiotyku przeciwgrzybiczego o szerokim spektrum terapeutycznym, korzystnym profilu bezpieczeństwa oraz możliwie ograniczonym ryzyku interakcji lekowych, stanowi odpowiedź na silne niezaspokojone potrzeby pacjentów.

19 Załączniki

19.1 Szczegółowe wyniki oceny ROB2 badania SECURE

Tabela 104. Szczegółowe wyniki oceny ROB2 dla oceny częstości zgonów w czasie do 42 dnia leczenia w populacji ITT badania SECURE.

| Pytanie | Odpowiedź | Komentarz |
|---|---|---|
| Ogólne | | |
| Nazwa badania | | SECURE |
| Oceniane porównanie | | ISA vs VOR |
| Oceniany punkt końcowy | | Częstość zgonów w czasie do 42 dnia leczenia |
| Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego | 18,6% vs 20,2%, różnica -1,0 (95% CI: -7,8; 5,7) punktów procentowych | |
| Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP) | | ITT |
| Uzyskane źródła informacji | | Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania |
| Proces randomizacji | | |
| 1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa? | Tak | Patients were centrally randomised using a third-party interactive response computer system to assign them to receive isavuconazole or voriconazole in a 1:1 allocation |
| 1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji? | Tak | Blinding codes and randomisation lists were prepared by the study funder's designee. |
| 1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji? | Częściowo tak | autorzy badania zwrócili również uwagę na mniejszy odsetek chorych z ostrą białaczką szpikową w grupie izawukonazolu (38,4% vs 48,8%) i w przypadku tego parametru różnice były istotne ($p = 0,0174$), |
| Odstępstwa od zaplanowanej interwencji | | |
| 2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania? | Nie | Placebo was used to maintain blinding by matching the frequency of daily dosing. |
| 2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania? | Nie | All trial site personnel involved in patient care and non-site personnel were blinded to treatment assignment, except pharmacy personnel responsible for medication preparation. |
| 2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania? | - | brak |
| 2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik? | - | brak |

Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

| | | |
|--|-----|---|
| 2.5. Czy zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami? | - | brak |
| 2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji? | Tak | brak |
| 2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik? | - | brak |
| Brakujące dane dla punktów końcowych | | |
| 3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji? | Tak | Wśród pacjentów poddanych randomizacji, 5 (1,9%) chorych z grupy ISA oraz 6 (2,3%) z grupy VOR nie otrzymało ani jednej dawki przepisane go leczenia, i zostali wykluczeni z dalszej oceny - pozostali chorzy otrzymali leczenie i stanowili populację, w której oceniono skuteczność kliniczną |
| 3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych? | - | brak |
| 3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku? | - | brak |
| 3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku? | - | brak |
| Pomiar punktu końcowego | | |
| 4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia? | Nie | Oceniano częstość zgonów - obiektywny punkt końcowy |
| 4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami? | Nie | brak |
| 4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania? | Nie | brak |
| 4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego? | - | brak |
| 4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego? | - | brak |
| Wybór prezentowanych wyników | | |
| 5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego? | Tak | brak |
| 5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego? | Nie | brak |

5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?

Nie

brak

Ogółem

Średnie

Tabela 105. Szczegółowe wyniki oceny ROB2 dla oceny ogólnej odpowiedzi na leczenie w populacji mITT badania *SECURE*.

| Pytanie | Odpowiedź | Komentarz |
|---|---|---|
| Ogólne | | |
| Nazwa badania | | <i>SECURE</i> |
| Oceniane porównanie | | ISA vs VOR |
| Oceniany punkt końcowy | | Ogólna odpowiedź na leczenie |
| Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego | 35,0% vs 36,4%, różnica (VOR-ISA) 1,6 (95% CI: -9,3; 12,6) punktów procentowych | |
| Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP) | | ITT |
| Uzyskane źródła informacji | Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania | |
| Proces randomizacji | | |
| 1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa? | Tak | Patients were centrally randomised using a third-party interactive response computer system to assign them to receive isavuconazole or voriconazole in a 1:1 allocation |
| 1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji? | Tak | Blinding codes and randomisation lists were prepared by the study funder's designee. |
| 1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji? | Częściowo tak | autorzy badania zwrócili również uwagę na mniejszy odsetek chorych z ostrą białaczką szpikową w grupie izawukonazolu (38,4% vs 48,8%) i w przypadku tego parametru różnice były istotne ($p = 0,0174$), |
| Odstępstwa od zaplanowanej interwencji | | |
| 2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania? | Nie | Placebo was used to maintain blinding by matching the frequency of daily dosing. |
| 2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania? | Nie | All trial site personnel involved in patient care and non-site personnel were blinded to treatment assignment, except pharmacy personnel responsible for medication preparation. |
| 2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania? | - | brak |

Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

| | | |
|--|------------------|---|
| 2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik? | - | brak |
| 2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami? | - | brak |
| 2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji? | Tak | brak |
| 2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik? | - | brak |
| Brakujące dane dla punktów końcowych | | |
| 3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji? | Częściowo nie | Ocenę odpowiedzi na leczenie przeprowadzono w populacji mITT, obejmującej pacjentów z potwierdzoną lub prawdopodobną inwazyjną chorobą grzybiczą |
| 3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych? | Tak | W badaniu uwzględniono chorych z możliwą chorobą grzybiczą, aby umożliwić im wczesną diagnozę i wczesne leczenie, nie zostali oni jednak uwzględnieni w mITT. Ocena odpowiedzi dotyczyła więc pacjentów z potwierdzoną lub prawdopodobną grzybicą, a więc wynik oceny odpowiedzi nie powinien być obciążony brakiem danych - wręcz przeciwnie, uwzględnienie chorych z jedynie możliwą infekcją mogłoby zaburzać ocenę skuteczności leczenia przeciwgrzybiczego |
| 3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku? | - | brak |
| 3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku? | - | brak |
| Pomiar punktu końcowego | | |
| 4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia? | Nie | Odpowiedź na leczenie oceniała niezależna, zaślepiona komisja według ustalonych protokołem kryteriów, wymagano konsensu członków komisji do ostatecznego stwierdzenia statusu odpowiedzi |
| 4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami? | Nie | brak |
| 4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania? | Nie | brak |
| 4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego? | - | brak |
| 4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego? | - | brak |

| Wybór prezentowanych wyników | | |
|--|-----|------|
| 5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego? | Tak | brak |
| 5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego? | Nie | brak |
| 5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych? | Nie | brak |
| Ogółem | | |
| Średnie | | |

19.2 Szczegółowe wyniki oceny ROB2 badania GCAS

Tabela 106. Wyniki oceny ROB2 badania GCAS.

| Pytanie | Odpowiedź | Komentarz |
|---|--|---|
| Ogólne | | |
| Nazwa badania | | GCAS |
| Oceniane porównanie | | VOR vs amfoterycyna B |
| Oceniany punkt końcowy | | ORR, OS |
| Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP) | | ITT |
| Uzyskane źródła informacji | Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania | |
| Proces randomizacji | | |
| 1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa? | Tak | Randomizacja centralna z wykorzystaniem techniki minimalizacji. Dodatkowo wprowadzono stratyfikację randomizacji względem: ośrodka, miejsca zakażenia (płuca lub inne), stanu wyjściowego (allogeniczny hematopoetyczny przeszczep komórek, choroba hematologiczna lub inna choroba związana z obniżeniem odporności) oraz wyjściowy stan dotyczący neutropenii (występowanie neutropenii lub brak neutropenii) |
| 1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji? | Tak | Brak |
| 1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji? | Nie | Brak |
| Odstępstwa od zaplanowanej interwencji | | |
| 2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania? | Tak | Badanie opisano jako niezaślepienie |
| 2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania? | Tak | Badanie opisano jako niezaślepienie, natomiast wskazano, że ocenę diagnozy na początku badania oraz odpowiedź na leczenie według określonych odgórnie kryteriów zostało przeprowadzone przez zaślepioną komisję (z ang. <i>data - review committee</i>). Komisja ta zaślepiena była w zakresie badanego leku, zdarzeń niepożądanych oraz nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych, które mogły sugerować użycie konkretnego badanego leku |
| 2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania? | Nie | Brak |
| 2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik? | - | Brak |
| 2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami? | - | Brak |

| Pytanie | Odpowiedź | Komentarz |
|--|-----------|---|
| 2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji? | Tak | Analizę skuteczności przeprowadzono w zmodyfikowanej populacji ITT (12 tydzień ocena odpowiedzi na leczenie i przeżycie całkowite), natomiast analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji ITT (z wyłączeniem 12 pacjentów, którzy nie otrzymali zaplanowanego leczenia) |
| 2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik? | - | Brak |
| Brakujące dane dla punktów końcowych | | |
| 3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji? | Tak | Analizę skuteczności przeprowadzono w zmodyfikowanej populacji ITT (12 tydzień ocena odpowiedzi na leczenie i przeżycie całkowite), natomiast analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji ITT (z wyłączeniem 12 pacjentów, którzy nie otrzymali zaplanowanego leczenia) |
| 3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych? | - | Brak |
| 3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku? | - | Brak |
| 3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku? | - | Brak |
| Pomiar punktu końcowego - ORR | | |
| 4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia? | Nie | Brak |
| 4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami? | Nie | Brak |
| 4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania? | Nie | Ocena odpowiedzi na leczenie została przeprowadzona przez zaślepioną komisję (z ang. <i>data review committee</i>). Dodatkowo wskazano, że eksperci byli zaślepieni na grupy analizowane w badaniu w zakresie oceny odpowiedzi na leczenie, przeżycia całkowitego oraz zdarzeń niepożądanych |
| 4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego? | - | Brak |
| 4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego? | - | Brak |
| Pomiar punktu końcowego – OS | | |
| 4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia? | Nie | Brak |
| 4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami? | Nie | Brak |

| Pytanie | Odpowiedź | Komentarz |
|--|-----------|---|
| 4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania? | Nie | Wskazano, że eksperci byli zaślepieni na grupy analizowane w badaniu w zakresie oceny odpowiedzi na leczenie, przeżycia całkowitego oraz zdarzeń niepożądanych [^] |
| 4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego? | - | Brak |
| 4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego? | - | Brak |
| Wybór prezentowanych wyników | | |
| 5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego? | Tak | Brak |
| 5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego? | Nie | Brak |
| 5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych? | Nie | Brak |
| Ogółem | | |
| Niskie | | |

[^] Na podstawie publikacji *Herbrecht 2015*.

19.3 Szczegółowe wyniki oceny ROB2 badania Leenders 1998

Tabela 107. Wyniki oceny ROB2 badania *Leenders 1998*

| Pytanie | Odpowiedź | Komentarz |
|--|--|-----------|
| Ogólne | | |
| Nazwa badania | <i>Leenders 1998</i> | |
| Oceniane porównanie | AmBisome vs AmB | |
| Oceniany punkt końcowy | ORR, wskaźnik śmiertelności | |
| Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP) | ITT | |
| Uzyskane źródła informacji | Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania | |
| Proces randomizacji | | |

Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

| Pytanie | Odpowiedź | Komentarz |
|---|---------------|--|
| 1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa? | Tak | Randomizacja w stosunku 1:1. Stratyfikacja centralna dokonana przez jeden ośrodek holenderski i jeden ośrodek francuski względem instytucji biorącej udział w badaniu |
| 1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji? | Tak | Brak |
| 1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji? | Nie | Brak |
| Odstępstwa od zaplanowanej interwencji | | |
| 2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania? | Tak | Badanie zostało opisane jako niezaślepienie |
| 2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania? | Tak | Badanie zostało opisane jako niezaślepienie |
| 2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania? | Nie | Brak |
| 2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik? | - | Brak |
| 2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami? | - | Brak |
| 2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji? | Tak | Analizę skuteczności przeprowadzono w populacji pacjentów ostatecznie włączonych do badania N = 66, natomiast analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji pierwotnie włączonych do badania N = 106 |
| 2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik? | - | Brak |
| Brakujące dane dla punktów końcowych | | |
| 3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji? | Częściowo tak | Analizę skuteczności przeprowadzono w populacji ostatecznie włączonej do badania N = 66 |
| 3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych? | - | Brak |
| 3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku? | - | Brak |
| 3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku? | - | Brak |
| Pomiar punktu końcowego – odpowiedź na leczenie | | |
| 4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia? | Nie | Brak |
| 4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami? | Nie | Brak |
| 4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania? | Częściowo tak | Badanie zostało opisane jako niezaślepienie |

| Pytanie | Odpowiedź | Komentarz |
|--|---------------|---|
| 4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego? | Częściowo nie | Nie wydaje się, by przekonanie o bardzo silnym efekcie terapeutycznym ocenianej interwencji mogło wpływać na ocenę odpowiedzi na leczenie |
| Pomiar punktu końcowego – wskaźnik śmiertelności | | |
| 4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia? | Nie | Brak |
| 4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami? | Nie | Brak |
| 4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania? | Tak | Badanie zostało opisane jako niezaślepienie |
| 4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego? | Nie | Wskaźnik śmiertelności jest obiektywnym punktem końcowym, gdyż przypadek zgonu jest jednoznaczny |
| 4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego? | - | Brak |
| Wybór prezentowanych wyników | | |
| 5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego? | Tak | Brak |
| 5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego? | Nie | Brak |
| 5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych? | Nie | Brak |
| Ogółem - ORR | | |
| Wysokie | | |
| Ogółem – wskaźnik śmiertelności | | |
| Niskie | | |

19.4 Opis skal wykorzystanych w raporcie

19.4.1 Narzędzie Cochrane Risk of Bias (RoB2)

Narzędzie ROB 2 Cochrane Collaboration służy do oceny ryzyka błędu systematycznego (*bias*) dla określonych punktów końcowych badania. Ryzyko to określane jest na podstawie uchybień metodologicznych próby w zakresie 5 domen: procesu randomizacji, odstępstw od zaplanowanych interwencji,

Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

brakujących danych dla punktu końcowego, pomiaru punktu końcowego i selekcji raportowanego wyniku. Dla każdej domeny określona jest seria pytań sygnalizujących (z ang. *signalling questions*), a udzielone przez badacza odpowiedzi mają wskazywać na ocenę ryzyka błędu systematycznego w ramach danej domeny dla danego punktu końcowego na niskie, pośrednie lub wysokie. Autorzy skali zaproponowali również algorytm oceny ryzyka błędu na podstawie udzielonych odpowiedzi, lecz ostateczną decyzję co do oceny pozostawiono badaczowi. W ramach narzędzia ROB 2 określa się również ogólne ryzyko błędu systematycznego dla danego punktu końcowego, które nie może być niższe niż najwyższa spośród ocen ryzyka błędu dla poszczególnych domen dla tego punktu końcowego (Sterne 2019, Higgins 2020).

Tabela 108. Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia ROB 2.

| Pytanie sygnalizujące | Możliwe odpowiedzi |
|--|--|
| Domena 1. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji | |
| 1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa? | <u>tak/prawdopodobnie</u> tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji |
| 1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu rekrutacji i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji? | <u>tak/prawdopodobnie</u> tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji |
| 1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami wskazywały na istnienie problemu z procesem randomizacji? | tak/prawdopodobnie <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji |
| Domena 2. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji | |
| 2.1a [^] . Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania? | tak/prawdopodobnie <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji |
| 2.2a. Czy osoby opiekujące się chorymi i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania? | tak/prawdopodobnie <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji |
| (Jeśli T/PT/BI w 2.1a. lub 2.2a.) | nie dotyczy/tak/prawdopodobnie |
| 2.3a. Czy z powodu kontekstu badania zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji? | tak/ <u>prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji/ |
| (Jeśli T/PT w 2.3a.) | nie dotyczy/tak/prawdopodobnie |
| 2.4a. Czy zaistniałe odstępstwa mogły z dużym prawdopodobieństwem wpłynąć na wynik? | tak/ <u>prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji |
| (Jeśli T/PT/BI w 2.4a.) | nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u> |
| 2.5a. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami? | <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji |
| 2.6a. Czy do oszacowania efektu przydzielenia do interwencji użyto odpowiedniej metody analitycznej? | <u>tak/prawdopodobnie</u> tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji |
| (Jeśli N/PN/BI w 2.6a.) | nie dotyczy/tak/prawdopodobnie |
| 2.7a. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik? | tak/ <u>prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji |
| 2.1b [®] . Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania? | tak/prawdopodobnie <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji |
| 2.2b. Czy osoby opiekujące się chorymi i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania? | tak/prawdopodobnie <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji |

Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

| Pytanie sygnalizujące | Możliwe odpowiedzi |
|--|---|
| (Jeśli dotyczy) 2.3b. Czy stosowanie istotnych interwencji nieuwzględnionych w protokole badania było zbalansowane między badanymi grupami? | nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji |
| (Jeśli dotyczy) 2.4b. Czy występowały niepowodzenia związane z zastosowaniem interwencji, które mogły wpłynąć na wynik? | nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji |
| (Jeśli dotyczy) 2.5b. Czy występowały problemy ze stosowaniem się pacjentów do przydzielonych interwencji i czy mogło to wpłynąć na wynik? | nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji |
| (Jeśli N/PN/BI w 2.3b. lub T/PT/BI w 2.4b. lub 2.5b.) 2.6b. Czy do oszacowania efektu stosowania interwencji użyto odpowiedniej metody analitycznej? | nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji |
| Domena 3. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla punktu końcowego | |
| 3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji? | <u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji |
| (Jeśli N/PN/BI w 3.1.) 3.2. Czy istniały dowody, że brakujące dane nie spowodowały zmiany wyniku? | nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> nie/nie |
| (Jeśli N/PN w 3.2.) 3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł wynikać z prawdziwej wartości jego wyniku? | nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji |
| (Jeśli T/PT/BI w 3.3.) 3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego wynikał z prawdziwej wartości jego wyniku? | nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji |
| Domena 4. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego | |
| 4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia? | <u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji |
| 4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego mogła się różnić między grupami? | <u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji |
| (Jeśli N/PN/BI w 4.1. i 4.2.) 4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania? | nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji |
| (Jeśli T/PT/BI w 4.3.) 4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpływać na ocenę punktu końcowego? | nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji |
| (Jeśli T/PT/BI w 4.4.) 4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpływać na ocenę punktu końcowego? | nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji |
| Domena 5. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z selekcji raportowanego wyniku | |
| 5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem, który został ostatecznie uzgodniony przed odślepieniem danych do analizy? | <u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji |
| 5.2. Czy dany wynik był prawdopodobnie wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu zastosowanych odpowiednich metod pomiaru w obrębie domeny danego punktu końcowego? | <u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji |

| Pytanie sygnalizujące | Możliwe odpowiedzi |
|---|--|
| 5.3. Czy dany wynik był prawdopodobnie wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu zastosowanych analiz uzyskanych danych? | tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji |

BI – brak informacji, N -nie, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Podkreślone odpowiedzi wskazują na niskie ryzyko błędu systematycznego.

^ pytania 2.1a.-2.7a. odnoszą się do punktów końcowych, dla których oceniano ryzyko błędu systematycznego dla efektu przydzielenia pacjentów do danej interwencji;

& pytania 2.1b.-2.6b. odnoszą się do punktów końcowych, dla których oceniano ryzyko błędu systematycznego dla efektu stosowania danej interwencji u pacjentów.

Proponowane przez autorów skali algorytmy określania ryzyka błędu systematycznego dla poszczególnych domen przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 109. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji w narzędziu ROB 2.

| Odpowiedzi na pytania sygnalizujące | | | Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego |
|-------------------------------------|------|---------|--|
| 1.1. | 1.2. | 1.3. | |
| T/PT/BI | T/PT | BI/N/PN | Niskie |
| T/PT | T/PT | T/PT | Pośrednie |
| N/PN/BI | T/PT | T/PT | Pośrednie |
| Dowolna | BI | N/PN/BI | Pośrednie |
| Dowolna | BI | T/PT | Wysokie |
| Dowolna | N/PN | Dowolna | Wysokie |

BI – brak informacji, N – nie, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 110. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu przydzielenia do interwencji w narzędziu ROB 2.

| Odpowiedzi na pytania sygnalizujące | | | | | Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego |
|-------------------------------------|-------|-------|---------|---------|--|
| Część pierwsza: pytania 2.1a.-2.5a. | | | | | |
| 2.1a. | 2.2a. | 2.3a. | 2.4a. | 2.5a. | - |
| Obydwie N/PN | | ND | ND | ND | Niskie |
| Co najmniej jedna T/PT/BI | | N/PN | ND | ND | Niskie |
| Co najmniej jedna T/PT/BI | | BI | ND | ND | Pośrednie |
| Co najmniej jedna T/PT/BI | | T/PT | ND | ND | Pośrednie |
| Co najmniej jedna T/PT/BI | | T/PT | T/PT/BI | ND | Pośrednie |
| Co najmniej jedna T/PT/BI | | T/PT | T/PT/BI | N/PN/BI | Wysokie |
| Część druga: pytania 2.6a.-2.7a. | | | | | |
| 2.6a. | | | | 2.7a. | - |
| T/PT | | | | ND | Niskie |
| N/PN/BI | | | | N/PN | Pośrednie |

Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

| Odpowiedzi na pytania sygnalizujące | | Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego |
|---|------------------------|--|
| N/PN/BI | T/PT/BI | Wysokie |
| Ostateczna ocena | | |
| Ocena w części pierwszej | Ocena w części drugiej | - |
| Niskie | Niskie | Niskie |
| Pośrednie w co najmniej jednej części, ale w żadnej wysokie | | Pośrednie |
| Wysokie w którejkolwiek części | | Wysokie |

BI – brak informacji, N – nie, ND – nie dotyczy, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 111. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu stosowania interwencji w narzędziu ROB 2.

| Odpowiedzi na pytania sygnalizujące | | | | | | Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego |
|-------------------------------------|-------|---------|---------|---------|---------|--|
| 2.1b. | 2.2b. | 2.3b. | 2.4b. | 2.5b. | 2.6b. | |
| N/PN | N/PN | ND | N/PN/ND | N/PN/ND | ND | Niskie |
| Co najmniej jedna T/PT/BI | | T/PT/ND | N/PN/ND | N/PN/ND | ND | Niskie |
| N/PN | N/PN | ND | T/PT/BI | N/PN/ND | T/PT | Pośrednie |
| N/PN | N/PN | ND | N/PN/ND | T/PT/BI | T/PT | Pośrednie |
| Co najmniej jedna T/PT/BI | | T/PT/ND | T/PT/BI | N/PN/ND | T/PT | Pośrednie |
| Co najmniej jedna T/PT/BI | | T/PT/ND | N/PN/ND | T/PT/BI | T/PT | Pośrednie |
| Co najmniej jedna T/PT/BI | | N/PN/BI | Dowolna | | T/PT | Pośrednie |
| N/PN | N/PN | ND | T/PT/BI | N/PN/ND | N/PN/BI | Wysokie |
| N/PN | N/PN | ND | N/PN/ND | T/PT/BI | N/PN/BI | Wysokie |
| Co najmniej jedna T/PT/BI | | T/PT/ND | T/PT/BI | N/PN/ND | N/PN/BI | Wysokie |
| Co najmniej jedna T/PT/BI | | T/PT/ND | N/PN/ND | T/PT/BI | N/PN/BI | Wysokie |
| Co najmniej jedna T/PT/BI | | N/PN/BI | Dowolna | | N/PN/BI | Wysokie |

BI – brak informacji, N – nie, ND – nie dotyczy, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 112. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla punktu końcowego w narzędziu ROB 2.

| Odpowiedzi na pytania sygnalizujące | | | | Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego |
|-------------------------------------|------|---------|---------|--|
| 3.1. | 3.2. | 3.3. | 3.4. | |
| T/PT | ND | ND | ND | Niskie |
| N/PN/BI | T/PT | ND | ND | Niskie |
| N/PN/BI | N/PN | N/PN | ND | Niskie |
| N/PN/BI | N/PN | T/PT/BI | N/PN | Pośrednie |
| N/PN/BI | N/PN | T/PT/BI | T/PT/BI | Wysokie |

BI – brak informacji, N – nie, ND – nie dotyczy, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

Tabela 113. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego w narzędziu ROB 2.

| Odpowiedzi na pytania sygnalizujące | | | | | Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego |
|-------------------------------------|---------|---------|---------|---------|--|
| 4.1. | 4.2. | 4.3. | 4.4. | 4.5. | |
| N/PN/BI | N/PN | N/PN | ND | ND | Niskie |
| N/PN/BI | N/PN | T/PT/BI | N/PN | ND | Niskie |
| N/PN/BI | N/PN | T/PT/BI | T/PT/BI | N/PN | Pośrednie |
| N/PN/BI | N/PN | T/PT/BI | T/PT/BI | T/PT/BI | Wysokie |
| N/PN/BI | BI | N/PN | ND | ND | Pośrednie |
| N/PN/BI | BI | T/PT/BI | N/PN | ND | Pośrednie |
| N/PN/BI | BI | T/PT/BI | T/PT/BI | N/PN | Pośrednie |
| N/PN/BI | BI | T/PT/BI | T/PT/BI | T/PT/BI | Wysokie |
| T/PT | Dowolna | Dowolna | Dowolna | Dowolna | Wysokie |
| Dowolna | T/PT | Dowolna | Dowolna | Dowolna | Wysokie |

BI – brak informacji, N – nie, ND – nie dotyczy, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 114. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z selekcji raportowanego wyniku w narzędziu ROB 2.

| Odpowiedzi na pytania sygnalizujące | | | Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego |
|-------------------------------------|------------------------|------|--|
| 5.1. | 5.2. | 5.3. | |
| T/PT | N/PN | N/PN | Niskie |
| N/PN/BI | N/PN | N/PN | Pośrednie |
| Dowolna | N/PN | BI | Pośrednie |
| Dowolna | BI | N/PN | Pośrednie |
| Dowolna | BI | BI | Pośrednie |
| Dowolna | Co najmniej jedna T/PT | | Wysokie |

BI – brak informacji, N – nie, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

19.4.2 Skala Jadad

Skala Jadad służy do niezależnego oceniania jakości klinicznych badań eksperymentalnych (badań z randomizacją). Ocenie podlega proces randomizacji, zaślepienia oraz opis utraty chorych w trakcie badania. Oceniane badanie może otrzymać od 0 (niska jakość) do 5 (najwyższa jakość) punktów (*Jadad 1996*). Sposób oceny badania według skali Jadad zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 115. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.

| |
|--|
| Pytania 1-3 (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów) |
|--|

Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

- Czy badanie opisano jako randomizowane?
- Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?
- Czy zamieszczono opis wykluczeń z badania?[^]

Dodatkowe punkty można przyznać, gdy:

- W publikacji opisano sposób randomizacji i jest on prawidłowy.
- W publikacji opisano sposób zaślepienia i jest on prawidłowy.

Punkty można odjąć gdy:

- Opisano sposób randomizacji, lecz jest on nieprawidłowy.
- Opisano sposób zaślepienia, lecz jest on nieprawidłowy.

[^] aby przyznać punkt za odpowiedź „tak”, w publikacji musi być podany opis liczby wykluczeń w każdej z grup wraz z podaniem przyczyn.

19.4.3 Skala NICE

Skala NICE służy do oceny badań bez grupy kontrolnej (ang. Quality assessment for case series). Ocena polega na odpowiedzeniu na 8 pytań (tabela poniżej), punktowanych 1 za odpowiedź twierdzącą, 0 za odpowiedź przeczącą. Większa liczba uzyskanych punktów świadczy o lepszej jakości badania (*NICE 2015*).

Tabela 116. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE.

Pytania 1-3 (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)

1. Czy badanie było wieloośrodkowe?
2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?
5. Czy badanie było prospektywne?
6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?
8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?

19.4.4 Skala NOS

Skala NOS (ang. *Newcastle-Ottawa Scale*) służy do oceny wiarygodności badań obserwacyjnych, oddzielnie dla badań kohortowych i badań kliniczno-kontrolnych. Obie wersje zawierają po 4 pytania dotyczące doboru pacjentów do badania (za każde pytanie można przyznać po 1 gwiazdce w przypadku wyboru konkretnej odpowiedzi, patrz tabele poniżej) oraz 1 pytanie dotyczące czynników zakłócających (możliwe przyznanie do 2 gwiazdek). Skala NOS dla badań kohortowych zawiera dodatkowo 3 pytania dotyczące oceny efektów terapeutycznych, a dla badań kliniczno-kontrolnych 3 pytania o ekspozycję (za

każde pytanie można przyznać po 1 gwiazdce) (Wells 2015). W tabelach poniżej zamieszczono wzory skali NOS (z zaznaczeniem odpowiedzi punktowanych gwiazdką).

Tabela 117. Skala NOS dla oceny badań kohortowych (za Niewada 2011).

Dobór pacjentów

1. Reprezentatywność grupy poddanej ekspozycji na badany czynnik

- w sposób właściwy reprezentuje średni _____ (opisz) w populacji*
- w pewnym stopniu reprezentuje średni _____ w populacji*
- wyselekcjonowana grupa osób narażonych na badany czynnik, np. pielęgniarki, ochotnicy
- brak opisu

2. Dobór pacjentów do grupy nie poddanej ekspozycji na badany czynnik

- dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji*
- dobrani w inny sposób
- brak opisu

3. W jaki sposób stwierdzano stopień narażenia pacjentów na badany czynnik?

- wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych)*
- ustrukturyzowany wywiad*
- spontaniczne raportowanie
- brak opisu

4. Wykazano, że badane efekty zdrowotne nie występowały na początku badania

- tak*
- nie

Czynniki zakłócające

1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?

- grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem _____ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający)*
- grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających* (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)

Ocena efektów zdrowotnych

1. Czy punkty końcowe oceniano w sposób obiektywny?

- tak, niezależna ocena, metodą ślepej próby*
- łączenie rekordów (*rekord linkage*)*
- spontaniczne zgłoszenia pacjentów
- brak opisu

2. Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, by mogły wystąpić efekty zdrowotne?

- tak (wybierz adekwatny czas obserwacji)*
- nie

3. Czy badany stan kliniczny oceniono, u wszystkich pacjentów, u których obserwację rozpoczęto?

- tak*
 - niewielkie prawdopodobieństwo wprowadzenia błędu- wysoki odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie → ___% (wybierz adekwatny odsetek) lub opis pacjentów utraconych z badania*
 - odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie < ___% (wybierz adekwatny odsetek) lub brak opisu pacjentów utraconych z badania
 - nie podano
-

Tabela 118. Skala NOS dla oceny badań kliniczno-kontrolnych (za Niewada 2011).

Dobór pacjentów

1. Czy kryteria włączenia do grupy klinicznej zostały zdefiniowane we właściwy sposób?

- tak, niezależna walidacja kryteriów włączenia (np. > 1 osoba/zapis w dokumentacji medycznej/proces uzyskiwania informacji lub odwołanie do źródła danych pierwotnych takich jak wyniki prześwietleń RTG, odwołanie do dokumentacji medycznej/szpitalnej)*
- tak, np. łączenie rekordów (*rekord linkage*) lub sposób bazujący na zgłoszeniach spontanicznych przez pacjentów
- brak opisu

2. Reprezentatywność grupy klinicznej

- seria kolejnych przypadków/reprezentatywna (w sposób oczywisty) seria przypadków*
- możliwy błąd selekcji pacjentów do badania/nieokreślona
- Dobór pacjentów do grupy kontrolnej
- pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tej samej społeczności, co pacjenci w grupie badanej*
- pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tego samego ośrodka, co pacjenci w grupie badanej
- brak opisu

3. Jak zdefiniowano kryterium włączenia do grupy kontrolnej?

- brak choroby w wywiadzie*
- brak opisu

Czynniki zakłócające

1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?

- grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem _____ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający)*
- grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających* (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)

Ekspozycja

1. Czy ekspozycję na badany czynnik oceniano w sposób obiektywny?

- wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych)*
- ustrukturyzowany wywiad, z zaślepieniem przynależności respondenta do grupy*
- ustrukturyzowany wywiad, bez zaślepienia
- spontaniczne raportowanie/tylko dokumentacja medyczna
- brak opisu

2. Czy zastosowano tę samą metodą oceny ekspozycji w grupie klinicznej i kontrolnej?

- tak*
- nie

3. Odsetek pacjentów z brakiem informacji o ekspozycji na czynnik chorobotwórczy

- ten sam odsetek pacjentów w obu grupach*
- opis pacjentów z brakiem odpowiedzi
- różne odsetki w obu grupach lub brak opisu

19.4.5 Skala AMSTAR 2

Narzędzie AMSTAR 2 (*Shea 2017*) służy do oceny jakości metodologicznej przeglądów systematycznych (PS), do których włączono badania z randomizacją (RCT) i/lub badania bez randomizacji (nie-RCT). Po udzieleniu odpowiedzi na 16 pytań, ocena przeglądu systematycznego, wg autorów, mieści się w następującym zakresie poziomów wiarygodności (zakres ten można jednak rozbudować, w zależności od potrzeb):

- wysoka wiarygodność – przegląd systematyczny nie posiada lub posiada jedno niekluczowe/niekrytyczne ograniczenie (ang. *non-critical weaknesses*) i dostarcza dokładne i wyczerpujące podsumowanie wyników badań włączonych do przeglądu, odpowiadających postawionemu pytaniu badawczemu;
- umiarkowana wiarygodność: przegląd systematyczny zawiera więcej niż jedno niekluczowe ograniczenie. Może dostarczać dokładne podsumowanie wyników badań włączonych do przeglądu. W przypadku wystąpienia wielu niekrytycznych ograniczeń należy rozważyć zdegradowanie poziomu wiarygodności przeglądu do niskiego;
- niska wiarygodność: przegląd systematyczny zawiera jedno kluczowe ograniczenie (ang. *critical flaw*) z jednoczesnym występowaniem lub brakiem ograniczeń niekluczowych. Dostarczone przez PS podsumowanie wyników dostępnych dla danego problemu badawczego badań może nie być dokładne i wyczerpujące;
- krytycznie niska wiarygodność: PS zawiera więcej niż jedno krytyczne ograniczenie z jednoczesnym występowaniem lub brakiem niekluczowych ograniczeń. Nie należy polegać na wynikach takiego przeglądu.

Według autorów narzędzia AMSTAR 2, kluczowymi/krytycznymi pozycjami/domenami poddawany ocenie w przeglądzie systematycznym są:

- rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzania przeglądu (pyt. 2),
- odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych (pyt. 4),
- uzasadnienie przyczyn wykluczenia poszczególnych badań z przeglądu czytanych w pełnym tekście (pyt. 7),
- ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (ang. *risk of bias*) każdego z włączonych badań (pyt. 9),
- poprawność zastosowanej metodyki metaanalizy (pyt. 11),

- o rozważenie wpływu ryzyka wystąpienia błędów systematycznych przy interpretacji wyników przeglądu (pyt. 13),
- o ocena ryzyka wystąpienia błędu publikacji (ang. *publication bias*) i jego wpływu na wynik metaanalizy (pyt. 15).

Wymienione powyżej domeny w pewnych okolicznościach nie są uznawane za kluczowe. Przykładowo, w przeglądzie, na który składają się wyłącznie wysokiej jakości badania RCT, ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (pyt. 9, 13) nie jest uznana za pozycję krytyczną. Podobnie w sytuacji, kiedy autorzy przeglądu włączają do metaanalizy wyniki pracy powszechnie uznanych środowisk naukowych (np. *Cancer Cooperative Trials Groups*), następujące pozycje mogą nie być rozważane jako kluczowe: poprawność przeprowadzenia wyszukiwania literatury (pyt. 4), lista wykluczonych badań z przeglądu (pyt. 7) oraz ryzyko wystąpienia błędu publikacji (pyt. 15).

Jeśli metaanaliza nie została wykonana, wówczas ocena poprawności metody przeprowadzonej metaanalizy nie jest zasadna (pyt. 11). Istotne jest wówczas, aby osoba oceniająca przegląd zwróciła szczególną uwagę na ocenę wystąpienia ryzyka błędu publikacji podczas selekcji badań do przeglądu, których wyniki autorzy PS podkreślili w podsumowaniu.

Jeśli PS dotyczy oceny zdarzeń niepożądanych, krytyczną domeną będzie również domena uzasadniająca rodzaj włączanych badań do PS (pyt. 3), ponieważ w takim przypadku nie włączanie badań nie-RCT z powodu nieprawidłowej metodyki (włączanie wyłącznie badań RCT) będzie stanowiło kluczowe ograniczenie, podobnie jak brak próby wytłumaczenia dużej heterogeniczności badań włączonych do przeglądu (pyt. 14).

Autorzy narzędzia AMSTAR 2 podkreślają, że stworzona przez nich lista domen jest sugerowaną, ale może być modyfikowana przez osobę oceniającą przegląd, jeśli zostanie to uznane za stosowne.

Poniższa tabela przedstawia 16 pytań, na jakie osoba oceniająca przegląd powinna rozważyć odpowiedzi. Na każde z pytań istnieje możliwość udzielenia odpowiedzi „tak” lub „nie”, dodatkowo niektóre z nich uwzględniają częściowo pozytywną odpowiedź (z ang. „*partial yes*”). Obok każdego pytania znajdują się jego składowe, których spełnienie przez przegląd warunkuje, jaką odpowiedź należy przydzielić. W przypadku niespełnienia składowych dla odpowiedzi pozytywnej lub częściowo pozytywnej, należy przydzielić odpowiedź „nie”.

Tabela 119. Kwestionariusz narzędzia AMSTAR 2 (Shea 2017).

| Lp. | Pytanie | Składowe pytania | |
|-----|--|---|--|
| | | dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i> | dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i> |
| 1. | Czy pytanie/a badawcze i kryteria włączenia do przeglądu uwzględniały komponenty PICO? <i>Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?</i> | – | <ul style="list-style-type: none"> • populacja • interwencja • komparator • punkty końcowe ramy czasowe okresu obserwacji (opcjonalnie, zalecane) |
| | | | Komentarz: czasami, np. gdy efekt interwencji spodziewany jest dopiero po kilku latach, zalecane jest podanie dodatkowo ram czasowych dla okresu obserwacji. |
| 2. | Czy w raporcie wyraźnie stwierdzono, że metodyka przeglądu została ustalona przed jego przeprowadzeniem, oraz czy zawiera uzasadnienie dla wszystkich istotnych modyfikacji protokołu? <i>Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?</i> | Autorzy oświadczają, że posiadają pisemny protokół (lub wytyczne, <i>guide</i>), który zawiera wszystkie poniższe: pytanie, na jakie przegląd ma odpowiedzieć strategia wyszukiwania kryteria włączenia i wykluczenia ocena ryzyka błędu systematycznego | Składowe dla <i>partial yes</i> oraz: protokół jest zarejestrowany i zawiera: plan metaanalizy/syntezy wyników, jeśli będzie wykonana plan badania przyczyn heterogeniczności uzasadnienie każdej modyfikacji zapisu protokołu |
| 3. | Czy autorzy przeglądu uzasadnili wybór rodzaju badań, które spełniają kryteria włączenia do przeglądu? <i>Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?</i> | – | W przeglądzie uwzględniono <u>jedno</u> z poniższych: uzasadnienie włączenia wyłącznie badań RCT uzasadnienie włączenia wyłącznie badań nie-RCT uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT jak i nie-RCT |
| 4. | Czy autorzy przeglądu zastosowali wyczerpującą strategię wyszukiwania? <i>Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?</i> | Spełnione wszystkie z poniższych: przeszukano ≥ 2 bazy danych (odpowiednie dla pytania badawczego) podano słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania w przypadku zastosowania restrykcji (np. językowe) przedstawiono uzasadnienie takiego postępowania | Zawiera składowe z <i>partial yes</i> oraz wszystkie z poniższych: przeszukano referencje / bibliografię włączonych badań przeszukano rejestry badań klinicznych konsultowano lub włączono opinie ekspertów z danej dziedziny gdzie zasadne, przeszukano szarą literaturę† wyszukiwanie przeprowadzono w okresie ≤ 24 mies. do zakończenia tworzenia przeglądu |
| 5. | Czy selekcja badań włączonych do przeglądu wykonana była przez przynajmniej dwie osoby? <i>Did the review authors perform study selection in duplicate?</i> | – | Spełniona jedna z poniższych: ≥ 2 osoby dokonały niezależnie selekcji badań do przeglądu spośród analizowanych i uzyskali konsensus co do tego, które badania zostaną włączone |

| Lp. | Pytanie | Składowe pytania | |
|-----|---|--|--|
| | | dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i> | dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i> |
| 6. | Czy ekstrakcja danych wykonana była przez przynajmniej dwie osoby? <i>Did the review authors perform data extraction in duplicate?</i> | – | 2 osoby dokonały selekcji badań do przeglądu spośród analizowanych i uzyskali dobrą zgodność ($\geq 80\%$), pozostała część rozpatrywanych badań została wybrana przez jedną osobę Spełniona jedna z poniższych: ≥ 2 osoby wykonały ekstrakcję danych i uzyskały konsensus w przypadku wystąpienia różnic 1 osoba wykonała ekstrakcję danych, druga osoba sprawdziła zgodność dokonując ekstrakcji z próby badań, uzyskano wysoką zgodność, wsp. Kappa $\geq 0,80\%$ |
| 7. | Czy autorzy przeglądu przedstawili listę badań wykluczonych z przeglądu wraz z przyczynami? <i>Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?</i> | przedstawiono listę wszystkich badań analizowanych w pełnym tekście i wykluczonych z przeglądu | uzasadniono wykluczenie z przeglądu każdego z analizowanych badań |
| 8. | Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo? <i>Did the review authors describe the included studies in adequate detail?</i> | Opisano wszystkie z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> • populacja • interwencja • komparatory • punkty końcowe metodykę badań (<i>studies design</i>) | Opisano wszystkie dla <i>partial yes</i> oraz wszystkie z poniższych [^] : szczegółowo populację szczegółowo interwencję i komparator (uwzględniając dawki, gdzie zasadne) warunki, w jakich przeprowadzono badania (<i>study's setting</i>) ramy czasowe okresu obserwacji |
| 9. | Czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (RoB) we wszystkich włączonych do przeglądu badaniach? <i>Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?</i> | RCTs | |
| | | Ocena RoB wynikającego z: nieukrytej alokacji chorych do grup (<i>unconcealed allocation</i>) oraz braku zaślepienia pacjentów i personelu w czasie oceny wyników leczenia (niewymagane dla obiektywnych punktów końcowych, jak np. ocena całkowitej śmiertelności) | Ocena RoB jak dla <i>partial yes</i> oraz wynikającego z: nieprawidłowej techniki randomizacji oraz selektywnego raportowania wyników i/lub analiz specyficznych punktów końcowych |
| | | nie-RCT | |
| | | Ocena RoB wynikającego z: obecności czynników zakłócających oraz błędu systematycznego doboru próby (<i>selection bias</i>) | Ocena RoB jak dla <i>partial yes</i> oraz wynikającego z: metod stosowanych do pomiaru ekspozycji i/lub leczenia oraz punktów końcowych oraz selektywnego raportowania wyników i/lub analiz specyficznych punktów końcowych |

| Lp. | Pytanie | Składowe pytania | |
|-----|---|--|---|
| | | dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i> | dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i> |
| 10. | Czy autorzy przeglądu podali informacje o źródłach finansowania badań włączonych do PS? <i>Did the review authors report on the sources of Funding for individual studies included in the review?</i> | – | podano informacje o źródłach finansowania każdego z badań lub podano informację o braku takich danych w poszczególnych badaniach |
| | | | RCTs |
| | | – | Spełnione wszystkie z poniższych: przegląd zawiera uzasadnienie dla syntezy danych w metaanalizie zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników z badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka występuje między nimi zbadano przyczyny heterogeniczności |
| | | | nie-RCT |
| 11. | Jeśli przeprowadzenie metaanalizy jest uzasadnione, to czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią metodę syntezy wyników? <i>If meta-analysis was justified did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?</i> | – | Spełnione wszystkie z poniższych: przegląd zawiera uzasadnienie dla syntezy danych w metaanalizie zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników z badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka występuje między nimi dokonano syntezy wyników z nie-RCT, z uwzględnieniem dopasowania dla czynników zakłócających RoB lub wykonano syntezę surowych danych uzasadniając, brak możliwości uwzględnienia czynników dopasowania dla czynników zakłócających przedstawiono oddzielnie podsumowanie wyników metaanalizy dla RCT i nie-RCT, jeśli do przeglądu włączono oba rodzaje badań |
| 12. | Jeśli metaanaliza została przeprowadzona, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ RoB poszczególnych badań na wynik metaanalizy lub innej syntezy danych? <i>If meta-analysis was performed did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?</i> | – | przegląd zawiera wyłącznie badania RCT o niskim RoB lub autorzy przeglądu wykonali analizę możliwego wpływu RoB na końcowe oszacowanie efektu w przypadku gdy wykonano syntezę danych z badań o różnym RoB (RCTs i/lub nie-RCT) |
| 13. | Czy autorzy przeglądu w czasie interpretacji/dyskusji wyników PS odnieśli się RoB? <i>Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/discussing the results of the review?</i> | – | do przeglądu włączono jedynie badania RCT o niskim RoB lub jeśli włączono badania RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB włączono |

| Lp. | Pytanie | Składowe pytania | |
|-----|--|--|---|
| | | dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i> | dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i> |
| 14. | Czy autorzy przeglądu wyjaśnili i przedyskutowali <u>każdą heterogeniczność</u> zaobserwowaną w wynikach przeglądu? <i>Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?</i> | – | badania nie-RCT, przedyskutowano wpływ RoB na wyniki przeglądu brak istotnej heterogeniczności w wynikach przeglądu lub w przypadku obecnej heterogeniczności w wynikach, autorzy zbadali źródła heterogeniczności i przedyskutowali jej wpływ na wyniki i wnioski przeglądu |
| 15. | Jeśli wykonano ilościową syntezę danych, czy autorzy przeglądu zbadali RoB związanego z wybiórczym publikowaniem badań i przedyskutowali potencjalny wpływ i jego wielkość na wyniki przeglądu? <i>If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?</i> | – | wynik oceny ryzyka błędu publikacji (<i>publication bias</i>) przedstawiono graficznie na wykresie lub wykonano test statystyczny i przedyskutowano jego wpływ na wyniki przeglądu |
| 16. | Czy autorzy przeglądu przedstawili każde źródło konfliktu interesów, włącznie z finansowaniem, jakie otrzymali za wykonanie PS? <i>Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?</i> | – | autorzy przeglądu przedstawili informacje o braku konfliktu interesów lub autorzy przedstawili wszystkie źródła finansowania oraz omówili postępowanie w przypadku występowania potencjalnego konfliktu interesów |

† szara literatura uwzględnia: strony internetowe (np. rządowe, pozarządowe, strony agencji oceny technologii medycznych), rejestry badań, abstrakty konferencyjne, dysertacje, nieopublikowane raporty lub prywatne strony internetowe (np. uniwersytetów, ResearchGate), informacje zaczerpnięte od sponsorów badania/badaczy w przypadku, gdy artykuł badania nie został jeszcze opublikowany;

‡ rekomendowane jest osiągnięcie wartości współczynnika Kappa $\geq 0,80$ wskazującego na dużą zgodność;

^ autorzy podali informacje o zakresie heterogeniczności efektów interwencji jako istotną;

RoB – ryzyko wystąpienia błędu systematycznego, *Risk of Bias*.

W publikacji *Shea 2017* nie sprecyzowano jakie narzędzia powinny służyć do oceny RoB w badaniach bez randomizacji. Powszechnie do oceny RoB w pojedynczych badaniach nie-RCT wykorzystuje się *Newcastle Ottawa Scale*, *the Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)* i *Mixed Methods Appraisal Tool (MMAT)*, a uznanym za najbardziej wyczerpujący, jest wprowadzony przez *Cochrane – ROBINS-I*.

Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego z powodu czynników zakłócających (ang. *confounding*) w badaniach nie-RCT związane może być z:

- nieodseparowaniem dwóch skojarzonych interwencji (lub ekspozycji) w czasie analizy wyników (efektem tego może być przyporządkowanie efektu do jednej interwencji/ekspozycji, podczas gdy jest rezultatem innej),

Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

- preferencyjnym wskazaniem do leczenia, np. kiedy jeden lek podawany jest preferencyjnie pacjentom z wyższym wskaźnikiem chorób współwystępujących (ang. *co-morbidities*) niż lek będący komparatorem i kiedy choroby współwystępujące mają wpływ na wyniki będące przedmiotem badania.

Błędna klasyfikacja ekspozycji/leczenia występuje najczęściej wtedy, gdy dane nie były precyzyjnie odnotowywane w czasie realnym. Przykładowo, w celu zebrania informacji o stosowanym w danym badaniu leczeniu, autorzy wykorzystują dane z wydanych recept oraz zapisów przepisanej interwencji (ang. *dispensing records*) jako surogatów dla podanej interwencji. Jednak zaleczone leczenie nie musi pokrywać się w 100% z rzeczywistym przestrzeganiem zaleceń. W takiej sytuacji zastosowane leczenie może być błędnie sklasyfikowane.

Autorzy przeglądu powinni określić, czy w poszczególnych badaniach (najlepiej w zarejestrowanym przed przeprowadzeniem badania protokole) określono punkty końcowe i sposób analizy danych, w przeciwnym razie autorzy przeglądu mogą opublikować wyniki tych punktów końcowych z dostępnych baz danych, które wykazują istotne różnice w porównywanych grupach.

Podanie informacji o źródłach finansowania poszczególnych badań umożliwia autorom przeglądu przeprowadzenie odrębnych analiz dla wyników badań finansowanych przez sponsora ocenianego produktu oraz finansowanych ze źródeł niezależnych.

W przypadku, gdy wykonanie metaanalizy uznano za zasadne, wymagane jest uzasadnienie wyboru modelu statystycznego (model efektów stałych lub losowych) oraz przedstawienie metody wykorzystanej do zbadania heterogeniczności.

19.5 Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2 dla przeglądów systematycznych z metaanalizą

| <i>Herbrecht 2018</i> | <i>CADTH 2019</i> | <i>Chitasombat 2015</i> | <i>Kovanda 2016</i> | <i>Murrell 2017</i> | <i>Pettit 2015</i> | <i>Riley 2016</i> | <i>Shirley 2016</i> |
|---|---|---|--|--|---|--|--|
| Uwzględnienie komponentów PICO w pytaniu i/lub kryteriach włączenia [pyt. 1] | | | | | | | |
| SPEŁNIONO | SPEŁNIONO | SPEŁNIONO | SPEŁNIONO | SPEŁNIONO | SPEŁNIONO | SPEŁNIONO | SPEŁNIONO |
| Rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzenia PS [pyt. 2] | | | | | | | |
| NIE SPEŁNIONO | SPEŁNIONO | NIE SPEŁNIONO | NIE SPEŁNIONO | NIE SPEŁNIONO | NIE SPEŁNIONO | NIE SPEŁNIONO | NIE SPEŁNIONO |
| Uzasadnienie wyboru rodzaju badań włączanych do PS [pyt. 3] | | | | | | | |
| NIE SPEŁNIONO | NIE SPEŁNIONO | NIE SPEŁNIONO | NIE SPEŁNIONO | NIE SPEŁNIONO | NIE SPEŁNIONO | NIE SPEŁNIONO | NIE SPEŁNIONO |
| Włączano jedynie badania RCT bez dokładnego uzasadnienia | Włączano różne rodzaje badań – podano tylko, że gdzie było to możliwe wprowadzono ograniczenia na badania z udziałem ludzi | Włączano różne rodzaje badań bez dokładnego uzasadnienia | Włączano różne rodzaje badań bez dokładnego uzasadnienia | Włączano różne rodzaje badań bez dokładnego uzasadnienia | Włączano różne rodzaje badań bez dokładnego uzasadnienia | Włączano różne rodzaje badań bez dokładnego uzasadnienia | Włączano różne rodzaje badań bez dokładnego uzasadnienia |
| Odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych [pyt. 4] | | | | | | | |
| NIE SPEŁNIONO | SPEŁNIONO | NIE SPEŁNIONO | NIE SPEŁNIONO | NIE SPEŁNIONO | NIE SPEŁNIONO | NIE SPEŁNIONO | SPEŁNIONO |
| Przeszukiwano bazy danych: Embase, MEDLINE, CDSR, DARE, NHS EED, HTA, CENTRAL, ICTRP, and NGC Zastosowano ograniczenia językowe bez uzasadnienia | Przeszukiwano bazy danych: MEDLINE, Embase i PubMed Nie wprowadzono restrykcji językowych ani czasowych Podano kwerendy | Przeszukiwano bazy danych: Pubmed Podano kwerendy Nie podano informacji o restrykcjach językowych | Przeszukiwano bazy danych: Pubmed Nie podano informacji o restrykcjach językowych i czasowych | Przeszukiwano bazy danych: Pubmed Podano kwerendy Zastosowano ograniczenia językowe bez uzasadnienia | Przeszukiwano bazy danych: Pubmed Zastosowano ograniczenia językowe bez uzasadnienia | Przeszukiwano bazy danych: Pubmed Podano kwerendy Zastosowano ograniczenia językowe bez uzasadnienia | Przeszukiwano bazy danych: Pubmed, MEDLINE i Embase Podano kwerendy |
| Wykonanie selekcji publikacji badań przez min. 2 analityków [pyt. 5] | | | | | | | |
| NIE SPEŁNIONO | SPEŁNIONO | NIE SPEŁNIONO | NIE SPEŁNIONO | NIE SPEŁNIONO | NIE SPEŁNIONO | NIE SPEŁNIONO | NIE SPEŁNIONO |

Cresamba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

| <i>Herbrecht 2018</i> | <i>CADTH 2019</i> | <i>Chitasombat 2015</i> | <i>Kovanda 2016</i> | <i>Murrell 2017</i> | <i>Pettit 2015</i> | <i>Riley 2016</i> | <i>Shirley 2016</i> |
|--|--|--|--|--|--|--|--|
| Nie podano informacji o liczbie osób przeprowadzających selekcję | | Nie podano informacji o liczbie osób przeprowadzających selekcję | Nie podano informacji o liczbie osób przeprowadzających selekcję | Nie podano informacji o liczbie osób przeprowadzających selekcję | Nie podano informacji o liczbie osób przeprowadzających selekcję | Nie podano informacji o liczbie osób przeprowadzających selekcję | Nie podano informacji o liczbie osób przeprowadzających selekcję |
| Wykonanie ekstrakcji danych przez min. 2 analityków [pyt. 6] | | | | | | | |
| NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o liczbie osób przeprowadzających ekstrakcję wyników | SPEŁNIONO | NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o liczbie osób przeprowadzających ekstrakcję wyników | NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o liczbie osób przeprowadzających ekstrakcję wyników | NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o liczbie osób przeprowadzających ekstrakcję wyników | NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o liczbie osób przeprowadzających ekstrakcję wyników | NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o liczbie osób przeprowadzających ekstrakcję wyników | NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o liczbie osób przeprowadzających ekstrakcję wyników |
| Uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań ocenianych w pełnym tekście [pyt. 7] | | | | | | | |
| NIE SPEŁNIONO | NIE SPEŁNIONO | NIE SPEŁNIONO | NIE SPEŁNIONO | NIE SPEŁNIONO | NIE SPEŁNIONO | NIE SPEŁNIONO | NIE SPEŁNIONO |
| Wyczerpująca charakterystyka włączonych do PS badań pierwotnych [pyt. 8] | | | | | | | |
| SPEŁNIONO | SPEŁNIONO | SPEŁNIONO | SPEŁNIONO | SPEŁNIONO | SPEŁNIONO | SPEŁNIONO | SPEŁNIONO |
| Ocena RoB w każdym z włączonych do PS badań pierwotnych, związanych w szczególności z: dla badań RCT zaślepieniem procesu randomizacji chorych do grup oraz podwójnym zaślepieniem, dla badań bez randomizacji czynniki zakłócającymi ocenę skuteczności interwencji (z ang. <i>Confounding Bias</i>) oraz doborem próby [pyt. 9] | | | | | | | |
| SPEŁNIONO Przeprowadzono analizę RoB | NIE SPEŁNIONO Nie przeprowadzono analizy RoB | NIE SPEŁNIONO Nie przeprowadzono analizy RoB | NIE SPEŁNIONO Nie przeprowadzono analizy RoB | NIE SPEŁNIONO Nie przeprowadzono analizy RoB | NIE SPEŁNIONO Nie przeprowadzono analizy RoB | NIE SPEŁNIONO Nie przeprowadzono analizy RoB | NIE SPEŁNIONO Nie przeprowadzono analizy RoB |
| Informacje o źródłach finansowania badań pierwotnych [pyt. 10] | | | | | | | |
| NIE SPEŁNIONO | NIE SPEŁNIONO | NIE SPEŁNIONO | NIE SPEŁNIONO | NIE SPEŁNIONO | NIE SPEŁNIONO | NIE SPEŁNIONO | NIE SPEŁNIONO |
| Właściwa metodyka przeprowadzenia metaanalizy [pyt. 11] | | | | | | | |
| SPEŁNIONO Podano, że metaanalizę przeprowadzono zgodnie | NIE DOTYCZY | NIE DOTYCZY | NIE DOTYCZY | NIE DOTYCZY | NIE DOTYCZY | NIE DOTYCZY | NIE DOTYCZY |

Cresamba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

| <i>Herbrecht 2018</i> | <i>CADTH 2019</i> | <i>Chitasombat 2015</i> | <i>Kovanda 2016</i> | <i>Murrell 2017</i> | <i>Pettit 2015</i> | <i>Riley 2016</i> | <i>Shirley 2016</i> |
|---|--|--|--|---|--|---|--|
| z kryteriami CRD, PRISMA oraz NICE | | | | | | | |
| Wykonanie analizy potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych i/lub różnic w wynikach pomiędzy pojedynczymi badaniami pierwotnymi [pyt. 12] | | | | | | | |
| SPEŁNIONO | NIE SPEŁNIONO | NIE SPEŁNIONO | NIE SPEŁNIONO | NIE SPEŁNIONO | NIE SPEŁNIONO | NIE SPEŁNIONO | NIE SPEŁNIONO |
| Przeprowadzono analizę RoB | Nie przeprowadzono analizy RoB | Nie przeprowadzono analizy RoB | Nie przeprowadzono analizy RoB | Nie przeprowadzono analizy RoB | Nie przeprowadzono analizy RoB | Nie przeprowadzono analizy RoB | Nie przeprowadzono analizy RoB |
| Uwzględnienie potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych przy interpretacji wyników PS i/lub różnic w wynikach pomiędzy pojedynczymi badaniami pierwotnymi [pyt. 13] | | | | | | | |
| SPEŁNIONO | NIE SPEŁNIONO | NIE SPEŁNIONO | NIE SPEŁNIONO | NIE SPEŁNIONO | NIE SPEŁNIONO | NIE SPEŁNIONO | NIE SPEŁNIONO |
| Przeprowadzono analizę RoB | Nie przeprowadzono analizy RoB | Nie przeprowadzono analizy RoB | Nie przeprowadzono analizy RoB | Nie przeprowadzono analizy RoB | Nie przeprowadzono analizy RoB | Nie przeprowadzono analizy RoB | Nie przeprowadzono analizy RoB |
| Przedstawienie i przedyskutowanie każdej heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach PS [pyt. 14] | | | | | | | |
| SPEŁNIONO | NIE SPEŁNIONO | NIE SPEŁNIONO | NIE SPEŁNIONO | NIE SPEŁNIONO | NIE SPEŁNIONO | NIE SPEŁNIONO | NIE SPEŁNIONO |
| Ocena RoB publikacji (z ang. <i>Publication Bias</i>) i jego wpływu na wyniki przeglądu, w którym wykonano metaanalizę [pyt. 15] | | | | | | | |
| NIE SPEŁNIONO | NIE DOTYCZY | NIE DOTYCZY | NIE DOTYCZY | NIE DOTYCZY | NIE DOTYCZY | NIE DOTYCZY | NIE DOTYCZY |
| Przedstawienie każdego źródła konfliktu interesów włącznie z finansowaniem, jakie autorzy otrzymali za wykonanie PS [pyt. 16] | | | | | | | |
| SPEŁNIONO | NIE SPEŁNIONO | NIE SPEŁNIONO | NIE SPEŁNIONO | SPEŁNIONO | SPEŁNIONO | SPEŁNIONO | SPEŁNIONO |
| Autorzy przedstawili źródło finansowania przeglądu oraz potencjalne konflikty interesów | Autorzy nie przedstawili informacji o źródle finansowania przeglądu oraz potencjalnym konflikcie interesów | Autorzy nie przedstawili informacji o źródle finansowania przeglądu, ale podali informacje o potencjalnym konflikcie interesów | Autorzy nie przedstawili informacji o źródle finansowania przeglądu oraz potencjalnym konflikcie interesów | Autorzy podali, że przegląd nie był finansowany z zewnętrznych źródeł oraz nie zgłosili konfliktu interesów | Autorzy podali, że przegląd nie był finansowany z zewnętrznych źródeł oraz zgłosili potencjalny konflikt interesów | Autorzy podali, że przegląd nie był finansowany z zewnętrznych źródeł oraz nie zgłosili konfliktu interesów | Autorzy podali, że przegląd nie był finansowany z zewnętrznych źródeł oraz zgłosili potencjalny konflikt interesów |
| KRYTYCZNIE NISKA | KRYTYCZNIE NISKA | KRYTYCZNIE NISKA | KRYTYCZNIE NISKA | KRYTYCZNIE NISKA | KRYTYCZNIE NISKA | KRYTYCZNIE NISKA | KRYTYCZNIE NISKA |

Cresamba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

19.6 Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa

- Cheng 2020** Cheng MP, Orejas JL, Arbona-Haddad E, Bold TD, Solomon IH, Chen K, Pandit A, Kuszto AE, Cummins KC, Liakos A, Marty FM, Koo S, Hammond SP. Use of triazoles for the treatment of invasive aspergillosis: A three-year cohort analysis. *Mycoses* 2020; 63(1):58-64
- Durand 2021** Durand ML, Kitt TM, Song Y, Marty FM. Isavuconazole treatment of invasive fungal sinusitis: a post hoc analysis of the SECURE and VITAL trials. *Clin Infect Dis* 2021;73(6):e1380-e1383.
- Heinz 2016 (doniesienie konferencyjne)** Heinz WJ, Cornely OA, Selleslag D, Rahav G, Giladi M, Aoun M, Herbrecht R, Ullmann AJ, Azie N, Kovanda L, Kaufhold A, Engelhardt M, Maertens J. Hepatic Safety of Isavuconazole Compared With Voriconazole in Patients Undergoing Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Complicated by Invasive Mold Disease: A Post-Hoc Analysis From the SECURE Study. *Open Forum Infectious Diseases* 2016; 3(suppl_1): 1624, doi.org/10.1093/ofid/ofw172.1324
- Herbrecht 2002** Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, Bennett JE, Greene RE, Oestmann JW, Kern WV, Marr KA, Ribaud P, Lortholary O, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *New England journal of medicine* 2002; 347(6):408-415
- Herbrecht 2015** Herbrecht R, Patterson TF, Slavin MA, Marchetti O, Maertens J, Johnson EM, Schlamm HT, Donnelly JP, Pappas PG. Application of the 2008 definitions for invasive fungal diseases to the trial comparing voriconazole versus amphotericin B for therapy of invasive aspergillosis: a collaborative study of the Mycoses Study Group (MSG 05) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer Infectious Diseases Group. *Clin Infect Dis* 2015; 60(5):713-720
- Horn 2016** Horn D, Goff D, Khandelwal N, Spalding J, Azie N, Shi F, Franks B, Shorr AF. Hospital resource use of patients receiving isavuconazole vs voriconazole for invasive mold infections in the phase III SECURE trial. *J Med Econ* 2016; 19(7):728-734
- Kontoyiannis 2018** Kontoyiannis et. al. Impact of unresolved neutropenia in patients with neutropenia and invasive aspergillosis: a post hoc analysis of the SECURE trial. *Journal of antimicrobial chemotherapy* 2018; 73(3):757-763
- Leenders 1998** Leenders AC, Daenen S, Jansen RL, Hop WC, Lowenberg B, Wijermans PW, Cornelissen J, Herbrecht R, van der Lelie H, Hoogsteden HC, et al. Liposomal amphotericin B compared with amphotericin B deoxycholate in the treatment of documented and suspected neutropenia-associated invasive fungal infections. *British journal of haematology* 1998; 103(1):205-212
- Maertens 2016** Maertens JA, Raad II, Marr KA, Patterson TF, Kontoyiannis DP, Cornely OA, Bow EJ, Rahav G, Neofytos D, Aoun M, Baddley JW, Giladi M, Heinz WJ, Herbrecht R, Hope W, Karthaus M, Lee DG, Lortholary O, Morrison VA, Oren I, Selleslag D, Shoham S, Thompson GR 3rd, Lee M, Maher RM, Schmitt-Hoffmann AH, Zeiher B, Ullmann AJ. Isavuconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive mould disease caused by *Aspergillus* and other filamentous fungi (SECURE): a phase 3, randomised-controlled, non-inferiority trial. *Lancet* 2016; 387(10020):760-769
- Maertens 2016a (doniesienie konferencyjne)** Maertens JA, Selleslag D, Heinz WJ, Herbrecht R, Rahav G, Giladi M, Aoun M, Cornely OA, Azie N, Maher RM, Kaufhold A, Engelhardt M, Saulay M, Ullmann AJ. Efficacy and safety outcomes in patients with probable or proven versus possible invasive mould disease from the phase 3 secure study, evaluating isavuconazole versus voriconazole

for the primary treatment of invasive fungal disease caused by *Aspergillus* spp. or other filamentous fungi.

Presented at the 26th Annual European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID 2016); Amsterdam, The Netherlands; 9–12 April, 2016; EPO010.

Marty 2016

Marty FM, Ostrosky-Zeichner L, Cornely OA, Mullane KM, Perfect JR, Thompson GR 3rd, Alangaden GJ, Brown JM, Fredricks DN, Heinz WJ, Herbrecht R, Klimko N, Klyasova G, Maertens JA, Melinkeri SR, Oren I, Pappas PG, Ráčil Z, Rahav G, Santos R, Schwartz S, Vehreschild JJ, Young JH, Chetchotisakd P, Jaruratanasirikul S, Kanj SS, Engelhardt M, Kaufhold A, Ito M, Lee M, Sasse C, Maher RM, Zeiher B, Vehreschild MJGT. Isavuconazole treatment for mucormycosis: a single-arm open-label trial and case-control analysis. *Lancet Infect Dis* 2016; 16(7):828-837

Marty 2018

Marty FM, Cornely OA, Mullane KM, Ostrosky-Zeichner L, Maher RM, Croos-Dabrera R, Lu Q, Lademacher C, Oren I, Schmitt-Hoffmann AH, Giladi M, Rahav G, Perfect JR. Isavuconazole for treatment of invasive fungal diseases caused by more than one fungal species. *Mycoses* 2018; 61(7):485-497

Perfect 2018

Perfect JR, Cornely OA, Heep M, Ostrosky-Zeichner L, Mullane KM, Maher R, Croos-Dabrera R, Lademacher C, Engelhardt M, Chen C, et al. Isavuconazole treatment for rare fungal diseases and for invasive aspergillosis in patients with renal impairment: challenges and lessons of the VITAL trial. *Mycoses* 2018; (no pagination)

Schwartz 2020

Schwartz S, Cornely OA, Hamed K, Marty FM, Maertens J, Rahav G, Herbrecht R, Heinz WJ. Isavuconazole for the treatment of patients with invasive fungal diseases involving the central nervous system. *Med Mycol* 2020; 58(4):417-424

Stull 2019

Stull K, Esterberg E, Ajmera M, Candrilli S, Kitt TM, Spalding JR, Patel VP. Use of Antifungals and Outcomes Among Inpatients at Risk of Invasive Aspergillosis or Mucormycosis in the USA: A Retrospective Cohort Study. *Infect Dis Ther* 2019; 8(4):641-655

VITAL CSR Synopsis

Astellas, Clinical Trial Data Disclosure. Study ID 9766-CL-0103. Clinical Study Result: SYNOPSIS. Jun 2014. Dostęp online: <https://astellasclinicalstudyresults.com/study.aspx?ID=51>

Dostęp w dniu: 12.07.2021 r.

Zurl 2020

Zurl C, Waller M, Schwameis F, Muhr T, Bauer N, Zollner-Schwetz I, Valentin T, Meinitzer A, Ullrich E, Wunsch S, Hoenigl M, Grinschgl Y, Prattes J, Oulhaj A, Krause R. Isavuconazole Treatment in a Mixed Patient Cohort with Invasive Fungal Infections: Outcome, Tolerability and Clinical Implications of Isavuconazole Plasma Concentrations. *J Fungi (Basel)* 2020; 6(2)

19.7 Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń

Andes DR, Ghannoum MA, Mukherjee PK, Kovanda LL, Lu Q, Jones ME, Henriksen AS, Lademacher C, Hope WW. Outcomes by MIC values for patients treated with isavuconazole or voriconazole for invasive aspergillosis in the phase 3 SECURE and vital trials. *Antimicrob Agents Chemother* 2019; 63(1)

Cornely OA, Maertens J, Bresnik M, Ebrahimi R, Ullmann AJ, Bouza E, Heussel CP, Lorttialary O, Rieger C, Boehrne A, Aoun M, Horst H-A, Thiebaut A, Ruhnke M, Raicfoert D, Vianelli N, Krause SW, Olavarria E, Herbrecht R. Liposomal amphotericin B as initial therapy for invasive mold infection: A randomized trial comparing a high-loading dose

Brak poszukiwanych punktów końcowych – dodatkowa analiza do badań SECURE oraz VITAL, wyniki w podgrupach wyróżnionych ze względu na minimalne hamujące stężenie stosowanego leku; uwzględnione wyniki w zakresie skuteczności - całkowita śmiertelność i odpowiedź na leczenie - są dostępne w innych publikacjach dla tych badań

Nieodpowiedni komparator - badanie porównujące liposomalną amfoterycynę B w dawce 3 mg/kg z tym samym lekiem w dawce 10 mg/kg - porównanie to nie stanowiło elementu pośredniego w tworzonej sieci, więc badanie zostało wykluczone; badanie AmBiLoad

Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

regimen with standard dosing (AmBiLoad Trial). *Clin Infect Dis* 2007; 44(10):1289-1297

Cornely OA, Maertens J, Bresnik M, Ebrahimi R, Dellow E, Herbrecht R, Donnelly JP. Efficacy outcomes in a randomised trial of liposomal amphotericin B based on revised EORTC/MSG 2008 definitions of invasive mould disease. *Mycoses* 2011; 54(5):e449-e455

Cornely OA, Maertens J, Bresnik M, Ullmann AJ, Ebrahimi R, Herbrecht R. Treatment outcome of invasive mould disease after sequential exposure to azoles and liposomal amphotericin B. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65(1):114-117

Cummins KC, Cheng MP, Kubiak DW, Davids MS, Marty FM, Issa NC. Isavuconazole for the treatment of invasive fungal disease in patients receiving ibrutinib. *Leuk Lymphoma* 2019; 60(2):527-530

Desai AV, Kovanda LL, Hope WW, Andes D, Mouton JW, Kowalski DL, Townsend RW, Mujais S, Bonate PL. Exposure-response relationships for isavuconazole in patients with invasive aspergillosis and other filamentous fungi. *Antimicrob Agents Chemother* 2017; 61(12)

Ellis M, Spence D, de Pauw B, Meunier F, Marinus A, Collette L, Sylvester R, Meis J, Boogaerts M, Selleslag D, et al. An EORTC international multicenter randomized trial (EORTC number 19923) comparing two dosages of liposomal amphotericin B for treatment of invasive aspergillosis. *Clinical infectious diseases* 1998; 27(6):1406-1412

Hassouna H, Athans V, Brizendine KD. Real-world use-Isavuconazole at a large academic medical center. *Mycoses* 2019; 62(6):534-541

Hummel M, Spiess B, Cornely OA, Dittmer M, Mörz H, Buchheidt D. Aspergillus PCR testing: Results from a prospective PCR study within the AmBiLoad trial. *Eur J Haematol* 2010; 85(2):164-169

Kaindl T, Andes D, Engelhardt M, Saulay M, Larger P, Groll AH. Variability and exposure-response relationships of isavuconazole plasma concentrations in the Phase 3 SECURE trial of patients with invasive mould diseases. *J Antimicrob Chemother* 2019; 74(3):761-767

Kullberg BJ, Sobel JD, Ruhnke M, Pappas PG, Viscoli C, Rex JH, Cleary JD, Rubinstein E, Church LW, Brown JM, et al. Voriconazole versus a regimen of amphotericin B followed by fluconazole for candidaemia in non-neutropenic patients: a randomised non-inferiority trial. *Lancet (London, England)* 2005; 366(9495):1435-1442

Lahmer T, Baires GB, Heilmaier M, Schmid RM, Sörgel F, Kinzig M, Huber W, Mayr U, Rasch S. Influence of sustained low-efficiency dialysis treatment on isavuconazole plasma levels in critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2019; 63(11)

Luke RG, Boyle JA. Renal effects of amphotericin B lipid complex. *Am J Kidney Dis* 1998; 31(5):780-785

Mellinghoff SC, Bassetti M, Dörfel D, Hagel S, Lehnert N, Plis A, Schalk E, Vena A, Cornely OA. Isavuconazole shortens the QTc interval. *Mycoses* 2018; 61(4):256-260

Nieodpowiedni komparator - badanie porównujące liposomalną amfoterycynę B w dawce 3 mg/kg z tym samym lekiem w dawce 10 mg/kg - porównanie to nie stanowiło elementu pośredniego w tworzonej sieci, więc badanie zostało wykluczone; badanie AmBiLoad

Nieodpowiedni komparator - badanie porównujące liposomalną amfoterycynę B w dawce 3 mg/kg z tym samym lekiem w dawce 10 mg/kg - porównanie to nie stanowiło elementu pośredniego w tworzonej sieci, więc badanie zostało wykluczone; badanie AmBiLoad

Brak poszukiwanych punktów końcowych – opis serii 8 przypadków o mieszanej etiologii grzybiczej, pacjenci równocześnie otrzymywali ibrutinib; sposób przedstawienia danych nie pozwolił na ekstrakcję użytecznych informacji, ponadto publikacja została opublikowana jedynie w postaci listu do wydawcy

Brak poszukiwanych punktów końcowych - w badaniu oceniano zależność ekspozycja-skuteczność na podstawie wyników badania SECURE, nie przedstawiono dodatkowych informacji odnośnie skuteczności lub bezpieczeństwa izawukonazolu w porównaniu do analizy podstawowej

Nieodpowiedni komparator - badanie porównujące liposomalną amfoterycynę B w dawce 1 mg/kg z tym samym lekiem w dawce 4 mg/kg - porównanie to nie stanowiło elementu pośredniego w tworzonej sieci, więc badanie zostało wykluczone; badanie EORTC 19923

Brak poszukiwanych punktów końcowych – w badaniu przedstawiono szacunkowe wyniki odpowiedzi na leczenie doraźne, sposób przedstawienia danych nie pozwolił na ekstrakcję użytecznych informacji; ogółem oceniono populację z mieszaną chorobą grzybiczą (*Aspergillus* i *Mucor* sp. - 32%), u 55% nie zidentyfikowano patogenu, ponadto ocena obejmowała leczenie oraz profilaktykę pierwotną oraz wtórną

Nieodpowiedni komparator - badanie porównujące liposomalną amfoterycynę B w dawce 3 mg/kg z tym samym lekiem w dawce 10 mg/kg - porównanie to nie stanowiło elementu pośredniego w tworzonej sieci, więc badanie zostało wykluczone; badanie AmBiLoad

Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza post-hoc do badania SECURE przedstawiająca wyniki oceny zależności ekspozycja-odpowiedź oraz oceny zmienności stężenia leku w organizmie pacjentów podczas terapii; nie przedstawiono dodatkowych informacji odnośnie skuteczności lub bezpieczeństwa izawukonazolu w porównaniu do analizy podstawowej

Nieodpowiedni komparator - porównanie worykonazolu z ramieniem, gdzie chorzy otrzymywali amfoterycynę B, a następnie flukonazol - z uwagi na fakt, że w pozostałych badaniach włączonych do porównania pośredniego nie uwzględniono takiego komparatora, badanie nie mogło zostać uwzględnione w sieci

Brak poszukiwanych punktów końcowych - ocena wpływu leczenia dializowego pacjentów krytycznie chorych na stężenie izawukonazolu w osoczu (brak oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa tego leku)

Nieodpowiedni komparator - w badaniu porównano amfoterycynę B (uwzględnianą jako element pośredni w analizowanej sieci porównania pośredniego) z lipidową postacią amfoterycyny B, która nie stanowiła komparatora w niniejszej analizie, a także nie umożliwiała dalszego porównania pośredniego z liposomalną amfoterycyną B, wybraną jako komparator w obliczeniach

Brak poszukiwanych punktów końcowych – ocena wpływu izawukonazolu na skrócenie odstępu QT, w badaniu uwzględniono chorych z różnymi wariantami inwazyjnej choroby grzybiczej oraz uwzględniono jednocześnie pacjentów otrzymujących leczenie doraźne i profilaktykę, bez wyróżnienia osobnych wyników; brak wyników oceny skuteczności i bezpieczeństwa w poszukiwanych podgrupach

- Miller MA, Molina KC, Gutman JA, Scherger S, Lum JM, Mossad SB, Burgess M, Cheng MP, Chuang ST, Jacobs SE, Melendez DP, Shah DP, Zimmer A, Sohail MR, Syed S, Walker RC, Poeschla EM, Abidi MZ. Mucormycosis in Hematopoietic Cell Transplant Recipients and in Patients with Hematological Malignancies in the Era of New Antifungal Agents. *Open Forum Infect Dis* 2021; 8(2)
- Risum M, Vestergaard MB, Weinreich UM, Helleberg M, Vissing NH, Jørgensen R. Therapeutic Drug Monitoring of Isavuconazole: Serum Concentration Variability and Success Rates for Reaching Target in Comparison with Voriconazole. *Antibiotics (Basel)* 2021; 10(5)
- Scabini S, Lupia T, Angilletta R, De Rosa FG, Corcione S. Real-life use of isavuconazole outside the hematological wards. *Eur J Intern Med* 2019; 70:e10-e12
- Van Matre ET, Evans SL, Mueller SW, MacLaren R, Fish DN, Kiser TH. Comparative evaluation of isavuconazonium sulfate, voriconazole, and posaconazole for the management of invasive fungal infections in an academic medical center. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2019; 18(1)
- Zhang et. al. Clinical experience with isavuconazole in healthy volunteers and patients with invasive aspergillosis in China, and the results from an exposure-response analysis. *Mycoses* 2020
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - w badaniu przedstawiono dane odnośnie oceny leczenia mukormykozy u pacjentów z przeszczepem komórek hematopoetycznych krwi; część pacjentów (3%) otrzymywała izowukonazol w monoterapii, ale nie przedstawiono osobno wyników dla tej grupy pacjentów
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - publikacja poświęcona ocenie monitorowania terapeutycznego izawukonazolu, oceniano głównie parametry farmakokinetyczne oraz bezpieczeństwo, ale w populacji obejmującej zarówno dorosłych chorych, jak i dzieci
- Brak poszukiwanych punktów końcowych – opis serii 10 przypadków przedstawiony w formie listu do redakcji, sposób przedstawienia danych nie pozwolił na ekstrakcję użytecznych informacji
- Brak poszukiwanych punktów końcowych – w badaniu przedstawiono ocenę bezpieczeństwa izawukonazolu, ale nie przedstawiono osobno wyników dla populacji z aspergilozą lub mukormykozą; 60% otrzymywało leczenie empiryczne bez potwierdzenia zakażenia określonym patogenem (badanie retrospektywne)
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie [9766-CL-0038] I fazy oceniające farmakokinetykę i bezpieczeństwo doustnego i dożylnego ISA 200 mg w populacji zdrowych ochotników z Chin, dodatkowo w publikacji przedstawiono wyniki oceny chińskiej podgrupy z badania SECURE - ocena w takiej populacji nie była celem niniejszej analizy, a pacjenci zostali uwzględnieni w całej kohorcie badania SECURE;

19.8 Przeglądy systematyczne włączone do raportu

- CADTH 2019** ADTH COMMON DRUG REVIEW. Clinical Review Report. ISAVUCONAZOLE (CRESEMBA). Indication: Invasive aspergillosis and invasive mucormycosis. 2019. Dostępne on-line pod adresem: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/clinical/sr0586-cresemba-clinical-review-report.pdf>. Data ostatniego dostępu 25.11.2020
- Chitasombat 2015** Chitasombat MN, Kontoyiannis DP. The 'cephalosporin era' of triazole therapy: isavuconazole, a welcomed newcomer for the treatment of invasive fungal infections. *Expert Opin Pharmacother* 2015; 16(10):1543-1558
- Herbrecht 2018** Herbrecht R, Kuessner D, Pooley N, Posthumus J, Escrig C. Systematic review and network meta-analysis of clinical outcomes associated with isavuconazole versus relevant comparators for patients with invasive aspergillosis. *Curr Med Res Opin* 2018; 34(12):2187-2195
- Jović 2019** Jović Z, Janković SM, Ružić Zečević D, Milovanović D, Stefanović S, Folić M, Milovanović J, Kostić M. Clinical Pharmacokinetics of Second-Generation Triazoles for the Treatment of Invasive Aspergillosis and Candidiasis. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 2019; 44(2):139-157
- Kovanda 2016** Kovanda LL, Maher R, Hope WW. Isavuconazonium sulfate: A new agent for the treatment of invasive aspergillosis and invasive mucormycosis. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2016; 9(7):887-897
- Livermore 2012** Livermore J, Hope W. Evaluation of the pharmacokinetics and clinical utility of isavuconazole for treatment of invasive fungal infections. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2012; 8(6):759-765
- Murrell 2017** Murrell D, Bossaer JB, Carico R, Harirforoosh S, Cluck D. Isavuconazonium sulfate: a triazole prodrug for invasive fungal infections. *Int J Pharm Pract* 2017; 25(1):18-30
- Pasqualotto 2010** Pasqualotto AC, Colombo AL. Treatment of invasive aspergillosis: A systematic review of randomized clinical trials. *J Invasive Fungal Infect* 2010; 4(1):18-25
- Pettit 2015** Pettit NN, Carver PL. Isavuconazole: A New Option for the Management of Invasive Fungal Infections. *Ann Pharmacother* 2015; 49(7):825-842
- Riley 2016** Riley TT, Muzny CA, Swiatlo E, Legendre DP. Breaking the Mold: A Review of Mucormycosis and Current Pharmacological Treatment Options. *Ann Pharmacother* 2016; 50(9):747-757
- Ruhnke 2020** Ruhnke M, Cornely OA, Schmidt-Hieber M, Alakel N, Boell B, Buchheidt D, Christopeit M, Hasenkamp J, Heinz WJ, Hentrich M, Karthaus M, Koldehoff M, Maschmeyer G, Panse J, Penack O, Schleicher J, Teschner D, Ullmann AJ, Vehreschild M, von Lilienfeld-Toal M, Weissinger F, Schwartz S. Treatment of invasive fungal diseases in cancer patients-Revised 2019 Recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Mycoses* 2020; 63(7):653-682
- Shirley 2016** Shirley M, Scott LJ. Isavuconazole: A Review in Invasive Aspergillosis and Mucormycosis. *Drugs* 2016; 76(17):1647-1657
- Walker 2016** Walker RC, Zeuli JD, Temesgen Z. Isavuconazonium sulfate for the treatment of fungal infection. *Drugs Today (Barc)* 2016; 52(1):7-16
- Wilby 2018** Wilby KJ. A Review of the Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Isavuconazole. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 2018; 43(3):281-290

19.9 Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń

| | |
|---|---|
| Ananda-Rajah MR, Kontoyiannis D. Isavuconazole: A new extended spectrum triazole for invasive mold diseases. <i>Future Microbiol</i> 2015; 10(5):693-708 | Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne na temat izawukonazolu w terapii inwazyjnych chorób wywołanych grzybami pleśniowymi; autorzy nie przedstawili informacji pozwalających uznać opracowanie za przegląd systematyczny |
| CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation: Isavuconazole (Cresemba — Avir Pharma Inc.): Indication: For use in adults for the treatment of invasive aspergillosis, invasive mucormycosis [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2019 May. CADTH Common Drug Reviews | Brak znamion przeglądu systematycznego - publikacja opisuje rekomendację organizacji CADHT odnośnie refundowania izawukonazolu w leczeniu inwazyjnej aspergilozy oraz mukormykozy; przegląd systematyczny wspierający tą rekomendację został opisany osobno w publikacji <i>CADTH 2019</i> , włączonej do opisu przeglądów systematycznych w ramach niniejszego opracowania |
| Chakrabarti A, Singh S. Management of Mucormycosis. <i>Curr Fungal Infect Rep</i> 2020 | Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne na temat leczenia mukormykozy; autorzy nie przedstawili informacji pozwalających uznać opracowanie za przegląd systematyczny |
| Donnelley MA, Zhu ES, Thompson GR 3rd. Isavuconazole in the treatment of invasive aspergillosis and mucormycosis infections. <i>Infect Drug Resist</i> 2016; 9:79-86 | Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne na temat stosowania izawukonazolu w terapii aspergilozy i mukormykozy; autorzy nie przedstawili informacji pozwalających uznać opracowanie za przegląd systematyczny |
| Ellsworth M, Ostrosky-Zeichner L. Isavuconazole: Mechanism of Action, Clinical Efficacy, and Resistance. <i>J Fungi (Basel)</i> 2020; 6(4) | Brak znamion przeglądu systematycznego - w opracowaniu oceniono mechanizm działania izawukonazolu, mechanizmy powstawania oporności na to leczenie oraz efektywność kliniczną leczenia, ale nie przedstawiono żadnych informacji pozwalających zakwalifikować przegląd jako systematyczny (brak informacji o procesie wyszukiwania badań) |
| Falci DR, Pasqualotto AC. Profile of isavuconazole and its potential in the treatment of severe invasive fungal infections. <i>Infect Drug Resist</i> 2013; 6:163-174 | Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne na temat izawukonazolu w leczeniu ciężkich zakażeń grzybiczych; autorzy nie przedstawili informacji pozwalających uznać opracowanie za przegląd systematyczny |
| Girmeria C. New generation azole antifungals in clinical investigation. <i>Expert Opin Invest Drugs</i> 2009; 18(9):1279-1295 | Brak znamion przeglądu systematycznego - w opracowaniu podsumowano nowe generacje leków z grupy azoli w leczeniu przeciwgrzybiczym, nie podano informacji o procesie wyszukiwania badań klinicznych opisywanych w opracowaniu, w związku z czym nie zakwalifikowano tego opracowania jako przeglądu systematyczny |
| Górska K, Blaszkowska J, Dzikowiec M. Neuroinfections caused by fungi. <i>Infection</i> 2018; 46(4):443-459 | Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny mający na celu przegląd informacji odnośnie epidemiologii, objawów, diagnozy oraz leczenia grzybic ośrodkowego układu nerwowego; autorzy wymieniają izawukonazol jako jeden z potencjalnych leków mogących znaleźć zastosowanie w leczeniu takich grzybic, ale przegląd nie miał na celu oceny skuteczności lub bezpieczeństwa izawukonazolu, a na poparcie tezy o potencjalnym wykorzystaniu tego leku w leczeniu grzybic OUN przytoczono wyniki badania <i>SECURE</i> oraz opisy przypadków |
| Guinea J, Bouza E. Isavuconazole: a new and promising antifungal triazole for the treatment of invasive fungal infections. <i>Future Microbiol</i> 2008; 3(6):603-615 | Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne opisywało izawukonazol jako nowy, obiecujący lek w leczeniu infekcji grzybiczych, ale nie przedstawiono informacji, by wyszukiwanie informacji odnośnie tego leku nastąpiło na drodze przeglądu systematycznego - ograniczono się jedynie do wymienienia wytycznych kilku organizacji jako źródła prezentowanych danych |
| Jacobs SE, Petraitis V, Small CB, Walsh TJ. Orphan drugs for the treatment of aspergillosis: | Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne na temat izawukonazolu jako terapii sierocej w aspergilozy; autorzy nie |

| | |
|--|---|
| Focus on isavuconazole. <i>Orphan Drugs Res Rev</i> 2017; 7:37-46 | przedstawili informacji pozwalających uznać opracowanie za przegląd systematyczny |
| Jenks JD, Salzer HJ, Prattes J, Krause R, Buchheidt D, Hoenigl M. Spotlight on isavuconazole in the treatment of invasive aspergillosis and mucormycosis: design, development, and place in therapy. <i>Drug Des Devel Ther</i> 2018; 12:1033-1044 | Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne na temat izawukonazolu w leczeniu aspergilozy i mukormykozy; autorzy nie przedstawili informacji pozwalających uznać opracowanie za przegląd systematyczny |
| Koehler P, Bassetti M, Kochanek M, Shimabukuro-Vornhagen A, Cornely OA. Intensive care management of influenza-associated pulmonary aspergillosis. <i>Clin Microbiol Infect</i> 2019; 25(12):1501-1509 | Brak znamion przeglądu systematycznego - publikacja przedstawia przegląd opcji terapeutycznych dla pacjentów hospitalizowanych z powodu ostrego zespołu oddechowego skomplikowanego aspergilozą; opracowanie określono jako "narrative review", a autorzy wykonali przegląd jedynie w bazie danych Pubmed |
| Ledoux MP, Denis J, Nivoix Y, Herbrecht R. Isavuconazole: A new broad-spectrum azole. Part 2: pharmacokinetics and clinical activity. <i>J Mycol Med</i> 2018; 28(1):15-22 | Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne na temat izawukonazolu; autorzy nie przedstawili informacji pozwalających uznać opracowanie za przegląd systematyczny |
| Li J, Nguyen CT, Garcia-Diaz J. Role of New Antifungal Agents in the Treatment of Invasive Fungal Infections in Transplant Recipients: Isavuconazole and New Posaconazole Formulations. <i>J Fungi (Basel)</i> 2015; 1(3):345-366 | Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne na temat nowych antygrzybiczych terapii w IFI u chorych z przeszczepem, w tym izawukonazolu; autorzy nie przedstawili informacji pozwalających uznać opracowanie za przegląd systematyczny |
| Miceli MH, Kauffman CA. Isavuconazole: A New Broad-Spectrum Triazole Antifungal Agent. <i>Clin Infect Dis</i> 2015; 61(10):1558-1565 | Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne na temat izawukonazolu; autorzy nie przedstawili informacji pozwalających uznać opracowanie za przegląd systematyczny |
| Mihailides L, Croda M, Forrestel AK. Recognition and Management of Angioinvasive Fungal Infections. <i>Curr Dermatol Rep</i> 2020; 9(2):166-174 | Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne na temat terapii w angioinwazyjnych zakażeniach grzybiczych; autorzy nie przedstawili informacji pozwalających uznać opracowanie za przegląd systematyczny |
| Natesan SK, Chandrasekar PH. Isavuconazole for the treatment of invasive aspergillosis and mucormycosis: Current evidence, safety, efficacy, and clinical recommendations. <i>Infect Drug Resist</i> 2016; 9:291-300 | Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne na temat terapii izawukonazolu w terapii aspergilozy i mukormykozy; autorzy nie przedstawili informacji pozwalających uznać opracowanie za przegląd systematyczny |
| Perfect JR, Cornely OA, Heep M, Ostrosky-Zeichner L, Mullane KM, Maher R, Croos-Dabrera R, Lademacher C, Engelhardt M, Chen C, et al. Isavuconazole treatment for rare fungal diseases and for invasive aspergillosis in patients with renal impairment: challenges and lessons of the VITAL trial. <i>Mycoses</i> 2018; (no pagination) | Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne na temat badania <i>VITAL</i> ; autorzy nie przedstawili informacji pozwalających uznać opracowanie za przegląd systematyczny |
| Rybak JM, Marx KR, Nishimoto AT, David Rogers P. Isavuconazole: Pharmacology, pharmacodynamics, and current clinical experience with a new triazole antifungal agent. <i>Pharmacotherapy</i> 2015; 35(11):1037-1051 | Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne na temat terapii izawukonazolu; autorzy nie przedstawili informacji pozwalających uznać opracowanie za przegląd systematyczny |
| Sipsas NV, Gamaletsou MN, Anastasopoulou A, Kontoyiannis DP. Therapy of Mucormycosis. <i>J Fungi (Basel)</i> 2018; 4(3) | Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne dotyczący przeglądu opcji terapeutycznych w leczeniu mukormykozy; autorzy nie przedstawili żadnych informacji odnośnie procesu wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych w związku z czym opracowanie nie zostało uznane za przegląd systematyczny |

Slain D, Cleary JD. Isavuconazonium Sulfate: a Novel Antifungal Agent. *Curr Fungal Infec Rep* 2015; 9(4):302-313

Thompson GR 3rd, Wiederhold NP. Isavuconazole: a comprehensive review of spectrum of activity of a new triazole. *Mycopathologia* 2010; 170(5):291-313

Uzelac SM, Zarić RSŽ, Radovanović MR, Ranković GŽ, Janković SM. Efficacy and safety of triazoles versus echinocandins in the treatment of invasive aspergillosis: A meta-analysis. *Vojnosanit Pregl* 2020; 77(9):974-985

Wilson DT, Dimondi VP, Johnson SW, et al. Role of isavuconazole in the treatment of invasive fungal infections. *Therapeutics and clinical risk management* 12 (pp 1197-1206), 2016 Date of publication: 03 aug 2016 2016

Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne na temat terapii izawukonazolu; autorzy nie przedstawili informacji pozwalających uznać opracowanie za przegląd systematyczny

Brak poszukiwanych punktów końcowych - opracowanie wtórne na temat aktywności izawukonazolu, które prezentuje wyniki badań *in vitro* i na zwierzętach; nie odnaleziono wyników prób przedstawiających ocenę skuteczności i bezpieczeństwa ISA

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przeglądy systematyczny z metaanalizą, który miał na celu porównanie skuteczności oraz bezpieczeństwa triazoli z lekami z grupy echinokandyn - w wyszukiwaniu uwzględniono izawukonazol, ale ostatecznie nie włączono żadnego badania oceniającego ten lek

Brak znamion przeglądu systematycznego - publikacja opisuje rolę izawukonazolu w leczeniu inwazyjnych grzybic, ale autorzy nie podali informacji pozwalających zakwalifikować opracowanie jako przegląd systematyczny (w szczególności, nie przedstawiono opisu zastosowanego procesu wyszukiwania przytaczanych badań)

19.10 Liczba trafień dla poszczególnych kwerend

Wyszukiwanie przeprowadzono do 29 września 2021 roku.

Tabela 120. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.

| Nr | Kwerendy | Liczba trafień |
|----|--|----------------|
| 1 | isavuconazole[nm] OR isavuconazole[all] | 624 |
| 2 | aspergillus[mh] OR aspergillus[all] OR aspergillosis[mh] OR aspergillosis[all] | 63,432 |
| 3 | invasive[all] OR pulmonary[all] | 2,029,097 |
| 4 | #2 AND #3 | 17,469 |
| 5 | invasive pulmonary aspergillosis[mh] | 1,138 |
| 6 | #4 OR #5 | 17,469 |
| 7 | mucorales[mh] OR mucorales[all] OR mucormycosis[mh] OR mucormycosis[all] | 10,84 |
| 8 | #6 OR #7 | 27,452 |
| 9 | #1 AND #8 | 292 |
| 10 | voriconazole[mh] OR voriconazole[all] | 7,51 |
| 11 | amphotericin B[mh] OR "amphotericin B"[all] | 24,734 |
| 12 | #6 AND #10 AND #11 | 681 |
| 13 | liposomal[all] OR lipid[all] | 1,535,704 |
| 14 | #11 AND #13 | 6,415 |
| 15 | liposomal amphotericin B[nm] | 1,758 |
| 16 | #14 OR #15 | 6,415 |
| 17 | #6 AND #16 | 936 |
| 18 | #12 OR #17 | 1,263 |
| 19 | randomized controlled trial[pt] | 546,146 |
| 20 | random allocation[mh] | 105,94 |
| 21 | random*[tiab] | 1,259,049 |
| 22 | controlled[tiab] | 854,215 |
| 23 | #19 OR #20 OR #21 OR #22 | 1,910,890 |
| 24 | #18 AND #23 | 144 |
| 25 | #9 OR #24 | 428 |

Cresamba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

Tabela 121. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.

| Nr | Kwerendy | Liczba trafień |
|----|---|----------------|
| 1 | (isavuconazole OR 'isavuconazole'/exp) AND [embase]/lim | 1525 |
| 2 | (aspergillus OR aspergillosis) AND [embase]/lim | 78232 |
| 3 | (invasive OR pulmonary) AND [embase]/lim | 1389554 |
| 4 | #2 AND #3 | 20971 |
| 5 | 'invasive aspergillosis'/exp AND [embase]/lim | 4725 |
| 6 | #4 OR #5 | 20971 |
| 7 | (mucorales OR mucormycosis) AND [embase]/lim | 7227 |
| 8 | #6 OR #7 | 26656 |
| 9 | #1 AND #8 | 723 |
| 10 | (voriconazole OR 'voriconazole'/exp) AND [embase]/lim | 21453 |
| 11 | ('amphotericin b' OR 'amphotericin b'/exp) AND [embase]/lim | 56491 |
| 12 | #6 AND #10 AND #11 | 3295 |
| 13 | (liposomal OR lipid) AND [embase]/lim | 718006 |
| 14 | #11 AND #13 | 13809 |
| 15 | 'amphotericin b lipid complex'/exp AND [embase]/lim | 11731 |
| 16 | #14 OR #15 | 13809 |
| 17 | #6 AND #16 | 2750 |
| 18 | #12 OR #17 | 4171 |
| 19 | [randomized controlled trial]/lim AND [embase]/lim | 547939 |
| 20 | randomization:de AND [embase]/lim | 62044 |
| 21 | random*:ab,ti AND [embase]/lim | 1425651 |
| 22 | controlled:ab,ti AND [embase]/lim | 903753 |
| 23 | #19 OR #20 OR #21 OR #22 | 1969932 |
| 24 | #18 AND #23 | 344 |
| 25 | #9 OR #24 | 1047 |

Tabela 122. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.

| Nr | Kwerendy | Liczba trafień |
|----|--|----------------|
| 1 | isavuconazole | 63 |
| 2 | aspergillus OR [mh "aspergillus"] OR aspergillosis OR [mh "aspergillosis"] | 949 |
| 3 | invasive OR pulmonary | 91648 |
| 4 | #2 AND #3 | 499 |

Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

| Nr | Kwerendy | Liczba trafień |
|----|--|----------------|
| 5 | [mh "Invasive Pulmonary Aspergillosis"] | 17 |
| 6 | #4 OR #5 | 499 |
| 7 | mucorales OR [mh "mucorales"] OR mucormycosis OR [mh "mucormycosis"] | 45 |
| 8 | #6 OR #7 | 510 |
| 9 | #1 AND #8 | 30 |
| 10 | voriconazole in Trials | 437 |
| 11 | 'amphotericin b' OR [mh "amphotericin b"] in Trials | 1151 |
| 12 | #6 AND #10 AND #11 in Trials | 51 |
| 13 | liposomal OR lipid in Trials | 40585 |
| 14 | #11 AND #13 in Trials | 407 |
| 15 | "liposomal amphotericin B" in Trials | 309 |
| 16 | #14 OR #15 in Trials | 407 |
| 17 | #6 AND #16 in Trials | 70 |
| 18 | #12 OR #17 in Trials | 93 |
| 19 | #9 OR #18 | 116 |

Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

19.11 Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do raportu

19.11.1 Badanie SECURE

Tabela 123. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania SECURE.

| Metodyka | | | |
|--|--|----------------------------|---|
| Rodzaj badania | Badanie randomizowane III fazy, wieloośrodkowe, w układzie równoległym z aktywną kontrolą, typu <i>non-inferiority</i> | | |
| Zaślepienie | Tak, podwójne | | |
| Skala Jadad | 5 (R2; B2; W1) | Klasyfikacja AOTMiT | IIA |
| Liczba ośrodków | 102 (26 krajów) | Sponsor | Astellas Pharma Global Development, Basilea Pharmaceutica International |
| Okres obserwacji | Do 112 dni (pacjentów obserwowano do 28 dni po ostatniej dawce leku; maksymalny czas leczenia wynosił 84 dni); mediana czasu leczenia wyniosła 45 (IQR: 13; 83) dni w grupie izawukonazolu (5 dawek dożylnie, 60 doustnie) oraz 47 (IQR: 13; 83) w grupie worykonazolu (5 dawek dożylnie, 53 doustnie) | | |
| Oszacowanie wielkości próby | Oszacowano, że potrzeba uwzględnić 255 chorych w każdej z ocenianych grup, by z mocą 80% wykazać nie mniejszą skuteczność izawukonazolu wobec worykonazolu w zakresie wpływu na śmiertelność pacjentów | | |
| Analiza statystyczna | <p>Badanie miało na celu wykazanie nie mniejszej skuteczności (ang. <i>non-inferiority</i>) izawukonazolu wobec worykonazolu – nie mniejszą skuteczność leku stwierdzano w przypadku uzyskania górnej granicy 95% przedziału ufności, wyznaczonego dla różnicy w odsetku zgonów (w czasie od rozpoczęcia leczenia do 42 dnia terapii) pomiędzy grupami, mniejszej lub równej 10 punktów procentowych. Pacjenci o nieznanym statusie przeżycia byli uwzględniani w przypadkach zgonów.</p> <p>Wpływ wybranych podgrup na skuteczność leczenia analizowano przy pomocy testu interakcji, przy założeniu poziomu istotności $p < 0,15$. Dane ciągłe podsumowano opisowo.</p> | | |
| Punkty końcowe | <p>Główne punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Częstość zgonów z jakiegokolwiek przyczyny w okresie od przyjęcia pierwszej dawki do 42 dnia leczenia, w populacji ITT (chorzy poddani randomizacji) <p>Dodatkowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ogólna odpowiedź na leczenie w ocenie niezależnej komisji, w populacji mITT (chorzy z populacji ITT z potwierdzoną lub prawdopodobną inwazją grzybiczą) – kluczowy dodatkowy punkt końcowy • Częstość zgonów z jakiegokolwiek przyczyny w okresie od przyjęcia pierwszej dawki leku do 84 dnia leczenia • Ogólna, kliniczna, mikologiczna oraz radiologiczna odpowiedź w dniu 42, 84 lub na końcu leczenia • Ocena bezpieczeństwa | | |
| Interwencja i komparatory | | | |
| Izawukonazol (ISA) | | | |
| Siarczan izawukonazonium 372 mg (odpowiada 200 mg izawukonazolu) podawany dożylnie 3 razy dziennie w dniach 1 i 2, następnie izawukonazol podawany dożylnie lub doustnie w dawce 200 mg raz dziennie (po 12 godzinach od podania chorzy otrzymywali również placebo, aby utrzymać zaślepienie względem worykonazolu podawanego dwa razy dziennie) w dniach 3 i kolejnych | | | |
| Worykonazol (VOR) | | | |

Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

SECURE (NCT00412893, publikacje Maertens 2016, Horn 2016, Kontoyiannis 2018, Durand 2021, Schwartz 2020 oraz doniesienia konferencyjne Maertens 2016a i Heinz 2016)

Worykonazol w dawce 3 mg/kg masy ciała dożylnie w 1 dniu, następnie w dawce 4 mg/kg masy ciała w 2 dniu. Od dnia 3 worykonazol podawano dwa razy dziennie, w formie dożylniej (4 mg/kg masy ciała dwa razy dziennie), lub doustnej (200 mg dwa razy dziennie).

W badaniu nie dozwolono monitorowania terapeutycznych dawek leku (w celu utrzymania zaślepienia). Leczenie prowadzono maksymalnie przez 84 dni. łączna długość terapii była podobna zarówno w populacji bezpieczeństwa, jak i w populacji ITT. Mediana czasu trwania dawkowania ISA wyniosła 45 dni (IQR: 13; 83; w tym 5 dożylnych i 60 doustnych), a dawkowania VOR 47 dni (IQR: 13; 83; w tym 5 dożylnych i 53 doustne). 400 (78%) pacjentów przeszło z terapii dożylniej na doustną – 194 w grupie ISA i 206 w grupie VOR.

| Populacja | |
|-----------------------------|---|
| Kryteria włączenia | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Mężczyźni lub kobiety w wieku 18 lat lub więcej ▪ Inwazyjna choroba grzybicza (udowodniona, prawdopodobna [ang. <i>probable</i>] lub możliwa [ang. <i>possible</i>]) wywołana grzybami z rodzaju <i>Aspergillus</i> lub innymi grzybami strzępkowymi ▪ Możliwość wyrażenia świadomej zgody na udział w badaniu ▪ Możliwość i chęć wypełniania założeń protokołu badania ▪ W przypadku kobiet: brak ciąży oraz brak karmienia piersią |
| Kryteria wykluczenia | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Alergie, nadwrażliwość lub jakiegokolwiek ciężkie reakcje na leki z grupy azoli, lub którykolwiek ze składników stosowanych preparatów ▪ Przeciwwskazania do stosowania worykonazolu, w tym schorzenia sercowo-naczyniowe ▪ Wysokie ryzyko wystąpienia wydłużenia odstępu QT/QTc (np. wyjściowe wydłużenie odstępu QTcF \geq 500 ms, czynniki ryzyka wystąpienia <i>torsade de pointes</i>, stosowanie innych leków mogących wydłużyć odstęp QT/QTc) ▪ Upośledzenie czynności wątroby: całkowita bilirubina \geq 3 \times GGN, ALT lub AST \geq 5 \times GGN lub obecność marskości lub przewlekłej niewydolności wątroby ▪ Stosowanie (w ciągu 5 dni przed rozpoczęciem leczenia w ramach badania) dodatkowych leków: sirolimusu, efawirenu, ritonawiru, astemizolu, cyzaprydu, ryfampiny/rymfampicyny, ryfabutynu, alkaloidów ergolinowych, długo działających barbituranów, karbamazepiny, pymozydu, chinidyny, neostygminy, terfenadyny, ketokonazolu, kwasu walproinowego, preparatów dziurawca ▪ Obecność infekcji grzybiczych wywołanych innymi patogenami niż uwzględniane, lub pacjenci z mukormykozą lub zakażeniem <i>Scedosporium prolificans</i> ze spodziewanym brakiem odpowiedzi na leczenie worykonazolem ▪ Pacjenci z przewlekłą aspergilozą, grzybniakiem kropidlakowym (ang. <i>aspergilloma</i>), lub alergiczną aspergilozą oskrzelowo-płucną (ABA, ang. <i>allergic bronchopulmonary aspergillosis</i>) ▪ Wyniki badań mikrobiologicznych lub inne uwarunkowania, które wskazywały na inne przyczyny objawów zgodnych z objawami aspergilozy ▪ Otrzymanie więcej niż łącznie 4 dawki itrakonazolu, worykonazolu lub pozakonazolu w ciągu 7 dni przed otrzymaniem pierwszej dawki leku w ramach badania (pacjenci z objawami inwazyjnej choroby grzybiczej podczas wcześniejszej terapii profilaktycznej, trwającej przynajmniej 14 dni, w ramach której stosowano amfoterycynę B lub echinokandyne, lub którzy otrzymywali wcześniej flutyzonon niezależnie od czasu trwania takiego leczenia, mogli zostać włączeni do badania) ▪ Zakażenie wirusem HIV z liczbą komórek CD4 < 200 lub stwierdzona choroba AIDS ▪ Stany zdrowotne (lub inne) pacjentów mogące wpłynąć na możliwość przestrzegania protokołu badania, lub wpływać na wyniki oceny skuteczności ▪ Schorzenia współistniejące, które w ocenie badaczy mogły wpłynąć na bezpieczeństwo pacjentów podczas udziału w badaniu ▪ Wcześniejszy udział w innym badaniu III fazy dotyczącym izawukonazolu ▪ Leczenie jakimkolwiek lekiem eksperymentalnym w ciągu 30 dni przed przyjęciem pierwszej dawki leku w ramach badania, z wyjątkiem otrzymania takiego leczenia w ramach otwartych protokołów ▪ Pacjenci z przewidywaną dalszą długością życia 30 dni lub mniej, lub chorzy wymagający mechanicznego wspomaganie oddychania ▪ Masa ciała \leq 40 kg ▪ Umiarkowane do ciężkiego upośledzenie czynności nerek, z klirensiem kreatyniny < 50 ml/min lub koniecznością stosowania dializ w trakcie planowanego leczenia |

Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

SECURE (NCT00412893, publikacje Maertens 2016, Horn 2016, Kontoyiannis 2018, Durand 2021, Schwartz 2020 oraz doniesienia konferencyjne Maertens 2016a i Heinz 2016)

| Charakterystyka populacji | Średni wiek (SD) [lata] | Płeć męska, n (%) | Pewność diagnozy | Kryteria mikologiczne | | | |
|---|--|-------------------|--|---|-------------|--------------------------|-----------------------------------|
| ISA (N = 258) | 51,1 (16,2) | 145 (56%) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Potwierdzona (ang. <i>proven</i>) inwazyjna choroba grzybicza: 29 (11%) ▪ Prawdopodobna (ang. <i>probable</i>) inwazyjna choroba grzybicza: 114 (44%) ▪ Możliwa (ang. <i>possible</i>) inwazyjna choroba grzybicza: 88 (34%) ▪ Brak inwazyjnej choroby grzybiczej: 27 (10%) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Brak dostępnych dowodów mikologicznych: 92 (36%) ▪ Dodatni wynik testu galaktomannanowego: 91 (35%) ▪ Cytologiczne (badanie niesterylne), mikroskopowe lub posiewowe dowody na inwazyjną chorobę grzybiczą: 59 (23%) ▪ Cytologiczne (badanie sterylne), histopatologiczne lub posiewowe dowody inwazyjnej choroby grzybiczej: 30 (12%) ▪ Autopsja: 1 (<1%) | | | |
| VOR (N = 258) | 51,2 (15,9) | 163 (63%) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Potwierdzona (ang. <i>proven</i>) inwazyjna choroba grzybicza: 36 (14%) ▪ Prawdopodobna (ang. <i>probable</i>) inwazyjna choroba grzybicza: 93 (36%) ▪ Możliwa (ang. <i>possible</i>) inwazyjna choroba grzybicza: 108 (42%) ▪ Brak inwazyjnej choroby grzybiczej: 21 (8%) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Brak dostępnych dowodów mikologicznych: 113 (44%) ▪ Dodatni wynik testu galaktomannanowego: 94 (36%) ▪ Cytologiczne (badanie niesterylne), mikroskopowe lub posiewowe dowody na inwazyjną chorobę grzybiczą: 39 (15%) ▪ Cytologiczne (badanie sterylne), histopatologiczne lub posiewowe dowody inwazyjnej choroby grzybiczej: 34 (13%) ▪ Autopsja: 7 (3%) | | | |
| Wyjściowe różnice między grupami | Podano, że w grupie ISA uwzględniono mniej mężczyzn oraz mniej pacjentów z obecną ostrą białaczką szpikową niż w grupie kontrolnej | | | | | | |
| Przeptyw chorych | Skryning | Randomizacja | ITT | mITT | myITT | Populacja bezpieczeństwa | Przedwczesne zakończenie leczenia |
| ISA | 532 | 263 | 258 (98,1%) | 143 (54,4%) | 123 (46,8%) | 257 (97,7%) | 140 (53,2%) |
| VOR | | 264 | 258 (97,7%) | 129 (48,9%) | 108 (40,9%) | 259 (98,1%) | 138 (52,3%) |
| Wyniki | | | | | | | |

Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

SECURE (NCT00412893, publikacje Maertens 2016, Horn 2016, Kontoyiannis 2018, Durand 2021, Schwartz 2020 oraz doniesienia konferencyjne Maertens 2016a i Heinz 2016)

Analiza skuteczności

Częstość zgonów z jakiegokolwiek przyczyny do 42 dnia badania

| Analizowana populacja | ISA | VOR | Różnica ISA vs VOR [p.p.] |
|---|------------|------------|---------------------------|
| ITT (n = 258 vs n = 258) | 48 (18,6%) | 52 (20,2%) | -1,0 (-7,8; 5,7) |
| mITT (n = 143 vs n = 129) | 28 (19,6%) | 30 (23,3%) | -2,6 (-12,2; 6,9) |
| myITT (n = 123 vs n = 108) | 23 (18,7%) | 24 (22,2%) | -2,7 (-12,9; 7,5) |
| Populacja z prawdopodobną inwazyjną chorobą grzybiczą (n = 88 vs n = 108) | 15 (17,0%) | 19 (17,6%) | -0,5 (-12,3; 11,2) |
| analiza <i>per protocol</i> (n = 172 vs 175) | 26 (15,1%) | 31 (17,7%) | -2,6 (-10,3; 5,1) |

Częstość zgonów z jakiegokolwiek przyczyny do 84 dnia badania

| Analizowana populacja | ISA | VOR | Różnica ISA vs VOR [p.p.] |
|---|------------|------------|---------------------------|
| ITT | 75 (29,1%) | 80 (31,0%) | -1,4 (-9,2; 6,3) |
| mITT | 43 (30,1%) | 48 (37,2%) | -5,5 (-16,1; 5,1) |
| myITT | 35 (28,5%) | 39 (36,1%) | -5,7 (-17,1; 5,6) |
| Populacja z prawdopodobną inwazyjną chorobą grzybiczą | 24 (27,3%) | 27 (25,0%) | 2,3 (-11,2; 15,8) |

Odpowiedź na leczenie w ocenie niezależnej komisji w momencie EOT (populacja mITT)

| Rodzaj odpowiedzi | ISA (N = 143) | VOR (N = 129) | Różnica VOR vs ISA [p.p.] |
|----------------------------------|---------------|---------------|---------------------------|
| ogólna odpowiedź- sukces terapii | 50 (35,0%) | 47 (36,4%) | 1,6 (-9,3; 12,6) |
| kliniczna odpowiedź | 85 (62,0%) | 73 (60,3%) | 0,4 (-10,6; 11,5) |
| mikologiczna odpowiedź | 54 (37,8%) | 53 (41,1%) | 3,8 (-7,4; 15,1) |
| radiologiczna odpowiedź | 41 (29,1%) | 42 (33,1%) | 5,7 (-4,9; 16,3) |

Przeżycie od dnia pierwszej dawki do 84 dnia (analiza Kaplan-Meier)

| Analizowana populacja | Różnica VOR vs ISA [p.p.] |
|-----------------------|---------------------------|
| ITT | -1,1 (-8,9; 6,7) |
| mITT | -5,7 (-16,9; 5,5) |

- wykazano, że odsetek zgonów z jakiegokolwiek przyczyny był porównywalny zarówno w grupie ISA, jak i VOR, w podgrupie pacjentów z neutropenią w dniu 7 (31,0% vs 29,8%), w dniu 42 (45,0% vs 45,2%) oraz na końcu leczenia (48,6% vs 36,4%). W grupie ISA odsetek zgonów był istotnie większy u pacjentów, u których neutropenia ustąpiła w porównaniu do pacjentów, u których neutropenia nie ustąpiła we wszystkich analizowanych punktach czasowych próby. Z kolei w grupie VOR istotność ta wystąpiła jedynie dla oceny w 42 dniu badania

Populacja chorych z inwazyjną grzybicą zatok przynosowych (podgrupa z łącznej populacji badań VITAL i SECURE – patrz „Uwagi”; N = 50), ISA; n (%)

- Przeżycie całkowite do dnia 42.: 41 (82%)
- Przeżycie całkowite do dnia 84.: 35 (70%)
- Odpowiedź ogółem w ocenie DRC do dnia 42.: bd.
- Odpowiedź ogółem w ocenie DRC do dnia 84.: bd.
- Odpowiedź ogółem w ocenie DRC w dniu EOT: 15/47 (31,9%)
- Odpowiedź kliniczna w ocenie DRC w dniu EOT: 27/45 (60,0%)

SECURE (NCT00412893, publikacje Maertens 2016, Horn 2016, Kontoyiannis 2018, Durand 2021, Schwartz 2020 oraz doniesienia konferencyjne Maertens 2016a i Heinz 2016)

- Odpowiedź mykologiczna w ocenie DRC w dniu EOT: bd.
- Odpowiedź radiologiczna w ocenie DRC w dniu EOT: 10/bd. (bd.)

Populacja chorych z inwazyjną grzybicą zatok przynosowych (podgrupa z łącznej populacji badań VITAL i SECURE oraz NPP – patrz „Uwagi”; N = 36), ISA; n (%)

- Przeżycie całkowite do dnia 42.: 29 (80,6%)
- Przeżycie całkowite do dnia 84.: 25 (69,4%)
- Odpowiedź ogółem w ocenie DRC do dnia 42.: bd.
- Odpowiedź ogółem w ocenie DRC do dnia 84.: bd.
- Odpowiedź ogółem w ocenie DRC w dniu EOT: 13 (36,1%)
- Odpowiedź kliniczna w ocenie DRC w dniu EOT: 21 (58,3%)
- Odpowiedź mykologiczna w ocenie DRC w dniu EOT: bd.
- Odpowiedź radiologiczna w ocenie DRC w dniu EOT: bd.

Analiza bezpieczeństwa

| AEs | ISA (n = 257) | VOR (n = 259) | istotność statystyczna podana przez autorów publikacji |
|--|---------------|---------------|--|
| Jakiegokolwiek AEs | 247 (96,1%) | 255 (98,5%) | p = 0,122 |
| Zaburzenia żołądka i jelit | 174 (67,7%) | 180 (69,5%) | p = 0,705 |
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze | 152 (59,1%) | 158 (61,0%) | p = 0,719 |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | 148 (57,6%) | 144 (55,6%) | p = 0,658 |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | 143 (55,6%) | 147 (56,8%) | p = 0,859 |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | 108 (42,0%) | 121 (46,7%) | p = 0,289 |
| Zaburzenia układu nerwowego | 95 (37,0%) | 89 (34,4%) | p = 0,582 |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | 86 (33,5%) | 110 (42,5%) | p = 0,037 |
| Badania diagnostyczne (nieprawidłowości) | 85 (33,1%) | 96 (37,1%) | p = 0,357 |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | 77 (30,0%) | 82 (31,7%) | p = 0,703 |
| Zaburzenia psychiczne | 70 (27,2%) | 86 (33,2%) | p = 0,151 |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | 69 (26,8%) | 77 (29,7%) | p = 0,495 |
| Zaburzenia naczyniowe | 67 (26,1%) | 77 (29,7%) | p = 0,378 |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych | 55 (21,4%) | 58 (22,4%) | p = 0,832 |
| Zaburzenia serca | 43 (16,7%) | 57 (22,0%) | p = 0,148 |
| Zaburzenia oka | 39 (15,2%) | 69 (26,6%) | p = 0,002 |
| Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach | 33 (12,8%) | 39 (15,1%) | p = 0,526 |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych | 23 (8,9%) | 42 (16,2%) | p = 0,016 |
| Zaburzenia układu immunologicznego | 20 (7,8%) | 25 (9,7%) | p = 0,533 |
| Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone | 19 (7,4%) | 31 (12,0%) | p = 0,101 |
| Zaburzenia ucha i błędnika | 14 (5,4%) | 13 (5,0%) | p = 0,846 |

Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

SECURE (NCT00412893, publikacje Maertens 2016, Horn 2016, Kontoyiannis 2018, Durand 2021, Schwartz 2020 oraz doniesienia konferencyjne Maertens 2016a i Heinz 2016)

| | | | |
|--|----------|-----------|-----------|
| Zaburzenia układu rozrodczego i piersi | 8 (3,1%) | 13 (5,0%) | p = 0,373 |
| Zaburzenia endokrynologiczne | 5 (1,9%) | 3 (1,2%) | p = 0,503 |
| Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne | 3 (1,2%) | 2 (0,8%) | p = 0,685 |
| Uwarunkowania społeczne | 0 (0,0%) | 1 (0,4%) | p = 0,999 |

- w populacji mITT, czyli wśród chorych z potwierdzoną lub prawdopodobną inwazyjną chorobą grzybiczą, częstość TEAEs związanych z leczeniem jest istotnie niższą podczas terapii ISA w odniesieniu do leczenia VOR, RR = 0,65 (95% CI: 0,51; 0,83), p = 0,0006, NNT = 5 (95% CI: 4; 11) – w podgrupie pacjentów z możliwą inwazyjną chorobą grzybiczą różnice w ocenie tego punktu końcowego między wyróżnionymi interwencjami nie były znamienne. W przypadku obu analizowanych populacji w pozostałych ogólnych kategoriach TEAEs nie stwierdzono istotnych różnic między ISA vs VOR; ponadto w populacji mITT istotne różnice na korzyść ISA w odniesieniu do VOR odnotowano w częstości występowania zaburzeń oka i zaburzeń psychicznych, a w podgrupie chorych z możliwą inwazyjną chorobą grzybiczą w ocenie zaburzeń wątroby i dróg żółciowych, występowania nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych, a także zaburzeń skóry i tkanki podskórnej
- w większości analizowanych poszczególnych TEAEs z zakresu zaburzeń wątroby i dróg żółciowych nie stwierdzono istotnych różnic między wyróżnionymi interwencjami. Tylko tego typu zdarzenia, które uznano za związane z leczeniem, występowały istotnie rzadziej podczas terapii ISA vs VOR zarówno w podgrupie chorych bez allo-HSCT, jak i pacjentów, u których wykonano allo-HSCT, odpowiednio RR = 0,24 (95% CI: 0,08; 0,70), p = 0,0093, NNT = 17 (95% CI: 10; 50) i RR = 0,10 (95% CI: 0,01; 0,80), p = 0,0295, NNT = 7 (95% CI: 4; 22). Ponadto w pierwszej z tych podgrup znamienne rzadziej pojawiała się podczas terapii ISA aktywność ALT lub AST $\geq 3 \times$ GGN, RR = 0,42 (95% CI: 0,19; 0,93), p = 0,0319, NNT = 18 (95% CI: 10; 132)

Uwagi

- W badaniu wyróżniono kilka populacji, w których prowadzono ocenę:
 - populacja określana jako ITT, obejmująca chorych poddanych randomizacji, którzy otrzymali jakąkolwiek dawkę przydzielonego leku (dodatkowo, w ramach oceny post-hoc, prowadzono ocenę w klasycznie zdefiniowanej populacji ITT, obejmującej wszystkich chorych poddanych randomizacji),
 - populacja mITT (modyfikowana ITT) obejmująca chorych z populacji ITT z potwierdzoną lub prawdopodobną inwazyjną chorobą grzybiczą
 - populacja mITT (mikologiczna ITT) obejmująca chorych z populacji ITT z potwierdzoną lub prawdopodobną aspergilozą
 - populacja bezpieczeństwa: chorzy z populacji ITT, których pierwsza podana dawka leku była zgodna z zaplanowaną
 - populacja *per protocol*: chorzy z populacji ITT z wykluczeniem chorych spełniających ustalone wcześniej kryteria (np. spełnienie części kryteriów wykluczenia, otrzymanie zabronionego leczenia przez 3 kolejne dni, otrzymanie ocenianego leczenia przez mniej niż 7 dni)
 - W badaniu wykazano nie mniejszą skuteczność izawukonazolu w porównaniu do worykonazolu, gdyż górna granica przedziału ufności dla różnicy pomiędzy grupami w częstości zgonów w ciągu 42 tygodni była mniejsza niż 10 punktów procentowych (wynosiła 5,7)
 - Ocenę objawów klinicznych oraz badania fizykalne prowadzono w momencie skryningu, oraz na wszystkich wizytach po 3 dniu leczenia (7, 14, 28, 42, 63, 84), lub na końcu leczenia (jeśli nastąpiło przed 84 dniem), oraz na wizycie następującej po 4 tygodniach od ostatniej dawki leku. Ocenę radiologiczną oraz mikologiczną prowadzono pomiędzy skryningiem a 7 dniem leczenia, w dniach 42 oraz 84, oraz na końcu leczenia. Dodatkowe oceny mogły być wykonane w razie konieczności w trakcie okresu obserwacji.
- Wybrani pacjenci włączeni do badania SECURE zostali również uwzględnieni w dodatkowych, retrospektywnych analizach, łącznie z wybranymi pacjentami z badania klinicznego VITAL: Durand 2021 i Schwartz 2020 (przy czym w pracy Schwartz 2020 uwzględniono także pacjentów leczonych w ramach programu indywidualnego, kontrolowanego dostępu do leku przed rejestracją – NPP). Przedmiotem wspomnianych prac była analiza skuteczności izawukonazolu w podgrupach pacjentów z IFD, *post-hoc* zdefiniowanych na podstawie umiejscowienia grzybicy. Do analizy Durand 2021 wyselekcjonowano chorych z inwazyjną grzybicą zatok przynosowych (IFS) [w tym 88% pacjentów z aspergilozą i/lub mukormykozą], a do analizy Schwartz 2020 – chorych z inwazyjną grzybicą z zajęciem ośrodkowego układu nerwowego (CNS IFD) [w tym 61,1%

SECURE (NCT00412893, publikacje Maertens 2016, Horn 2016, Kontoyiannis 2018, Durand 2021, Schwartz 2020 oraz doniesienia konferencyjne Maertens 2016a i Heinz 2016)

pacjentów z aspergilozą i/lub mukormykozą]. Połączenie populacji pozwoliło na zwiększenie liczebności pacjentów z IFD o określonym umiejscowieniu, zwiększając precyzję oszacowań i wiarygodność wniosków.

19.11.2 Badanie VITAL

Tabela 124. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania VITAL.

| Metodyka | | | |
|---|---|-----------------------------|--|
| Rodzaj badania | Prospektywne, jednoramienne, wielokohortowe, wieloośrodkowe badanie kliniczne III fazy (z analizą porównawczą typu <i>case-control</i> dla jednej z subpopulacji) | | |
| Zaślepienie | Bez zaślepienia (<i>open label</i>) | | |
| Skala NICE | 7/8 | Klasyfikacja AOT-MiT | IID |
| Liczba ośrodków | Wieloośrodkowe (34 ośrodki w 11 krajach) | Sponsor | <i>Basilea Pharmaceutica/ Astellas Pharma Global Development</i> |
| Okres obserwacji | 42 i 84 dni od rozpoczęcia leczenia i moment zakończenia terapii (EOT, ang. <i>End Of Treatment</i>) | | |
| Oszacowanie wielkości próby | Z uwagi na małą liczebność docelowej populacji chorych i brak hipotez statystycznych nie przeprowadzono formalnego oszacowania wymaganej liczebności próby. W protokole badania (w wersji ostatecznej) zaznaczono, że oczekiwana liczebność całej próby w badaniu VITAL wynosi 150 pacjentów, z możliwością modyfikacji tej liczby, m.in. w celu włączenia do badania około 30 chorych z IFD i uszkodzeniem nerek oraz odpowiedniej liczby (ok. 20) pacjentów z mukormykozą. | | |
| Analiza statystyczna | Wyniki w poszczególnych kohortach pacjentów, wyodrębnionych na podstawie patogenu grzybiczego, analizowane bez grupy kontrolnej, prezentowano w postaci statystyk opisowych. W subpopulacji chorych z mukormykozą, wcześniej nieleczonych (zakwalifikowanych do leczenia I linii) porównanie izawukonazolu do amfoterycyny B (analiza kliniczno-kontrolna, zewnętrzna grupa kontrolna). W analizie surowego wskaźnika śmiertelności chorych o nieznanym statusie przeżycia traktowano jako zmarłych, a w analizie Kaplana-Meiera cenzorowano pacjentów w ostatnim dniu, w którym znany był ich status przeżycia. W analizie kliniczno-kontrolnej z dopasowaniem hazard względny obliczono z użyciem modelu Coxa. | | |
| Punkty końcowe | <ul style="list-style-type: none"> • powodzenie leczenia (odpowiedź na leczenie ogółem) do dnia 42. w ocenie DRC (główny punkt końcowy), a także do dnia 84. i EOT • ogólna, kliniczna, mykologiczna i radiologiczna odpowiedź na leczenie (w dniu 42., 84. i EOT), w ocenie DRC i INV • śmiertelność całkowita do dnia 42. i 84. • bezpieczeństwo: zdarzenia niepożądane (TEAEs), nieprawidłowości w elektrokardiogramie | | |
| Interwencja i komparatory | | | |
| <p>Izawukonazol [ISA] doustnie lub dożylnie (decyzja badacza, z możliwością zmiany drogi podania w trakcie terapii), w dawce 200 mg, co 8 godzin przez pierwsze 6 dawek, a następnie w dawce 200 mg raz dziennie. Maksymalny czas leczenia określono na 180 dni (po modyfikacji protokołu; pierwotnie: 84 dni), z możliwością wydłużenia terapii w przypadku oczekiwanych korzyści klinicznych z dalszego leczenia.</p> <p>W analizie kliniczno-kontrolnej utworzono grupę kontrolną (dopasowaną pod względem charakterystyk wyjściowych do chorych leczonych w I linii ISA) spośród pacjentów uwzględnionych w rejestrze <i>FungiScope</i>, którzy otrzymali w I linii leczenie amfoterycyną B.</p> | | | |
| Populacja | | | |
| Kryteria włączenia | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pacjenci obu płci w wieku ≥ 18 lat ▪ Masa ciała ≥ 40 kg ▪ Zdolność realizacji założeń protokołu badania ▪ Przynależność do <u>jednej z następujących</u> podgrup chorych: | | |

Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

VITAL (NCT00634049; publikacje: *Marty 2016, Marty 2018, Perfect 2018, Durand 2021, Schwartz 2020*; inne źródła: *VITAL CSR Synopsis, NCT00634049*)

- v. Pacjenci z potwierdzoną, prawdopodobną lub możliwą inwazyjną aspergilozą ze współistniejącymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 50 ml/min w momencie włączenia [po zmianie protokołu: eGFR < 60 ml/min/1,73m²]; w tym dializy), wymagający leczenia pierwszej linii;
- vi. Pacjenci z potwierdzoną lub prawdopodobną – z dodatnim wynikiem posiewu IFD spowodowaną przez patogeny grzybicze inne niż *Aspergillus fumigatus* i *Candida* spp. (tj. rzadkie pleśnie, drożdże lub grzyby dymorficzne) z lub bez zaburzeń nerek (w tym dializ) , wymagający leczenia pierwszej linii;
- vii. Pacjenci z potwierdzoną lub prawdopodobną mukormykozą (udokumentowana posiewem lub badaniem histologicznym lub cytologicznym) z lub bez zaburzeń nerek (w tym dializ), wymagający leczenia pierwszej linii;
- viii. Pacjenci z potwierdzoną lub prawdopodobną – z dodatnim wynikiem posiewu IFD spowodowaną przez patogeny grzybicze inne niż *Aspergillus fumigatus* czy *Candida* sp. z lub bez zaburzeń nerek (w tym dializ), oporną na obecnie [tj. w momencie kwalifikacji do badania] stosowaną terapię (jednoznacznie udokumentowana progresja choroby i brak poprawy klinicznej pomimo standardowego leczenia przeciwgrzybiczego prowadzonego przez ≥ 7 dni) lub chorzy nietolerujący aktualnie prowadzonej terapii (podwojenie stężenia kreatyniny w surowicy do > 2 GGN w ciągu 48 godzin; stężenie kreatyniny $> 2,0$ mg/ml w przypadku terapii lekiem z grupy polienów lub worykonazolem i.v.; jakiegokolwiek inne istotne AEs związane z obecnym leczeniem przeciwgrzybiczym, prowadzące do przerwania leczenia, np. utrzymujące się zaburzenia widzenia, reakcja alergiczna, fototoksyczność lub poważna reakcja na wlew (przełom nadciśnieniowy, silne dreszcze lub wstrząs); bądź pacjenci, u których nie uzyskano odpowiedniego stężenia pozakonazolu, worykonazolu lub itraconazolu we krwi.

Kryteria wykluczenia z badania *VITAL*:

- Ciąża, karmienie piersią, a także wiek rozrodczy i niestosowanie wysoce skutecznych metod antykoncepcji
- Chorzy, którzy wcześniej otrzymywali ISA w ramach badania III fazy lub którzy wymagali leczenia I linii IA i otrzymali > 4 dni skumulowanej terapii itraconazolem, worykonazolem lub pozakonazolem w ciągu 7 dni przed pierwszym podaniem badanego leku
- Inne:
 - Alergia, nadwrażliwość lub jakiegokolwiek ciężka reakcja na leki przeciwgrzybicze z grupy triazoli bądź którykolwiek składnik badanego leku
 - Wysokie ryzyko wydłużenia odstępu QT, w tym ze względu na wyjściowe wydłużenie odstępu QT skorygowanego o częstość akcji serca (wzór Fridericia) ≥ 500 ms, obecność czynników ryzyka wystąpienia częstoskurczu typu *Torsade de Pointes* (np. niewyrównana niewydolność serca, nieprawidłowe stężenia potasu lub magnezu, niemożliwe do normalizacji, niestabilna choroba serca w ciągu ostatnich 30 dni, długi odstęp QT w wywiadzie rodzinnym lub wrodzony zespół krótkiego QT) bądź stosowania jednocześnie leków, które powodują wydłużenie odstępu QT
 - Zaburzenia czynności wątroby: stężenie bilirubiny $\geq 3 \times$ GGN, aktywność ALT lub AST $\geq 5 \times$ GGN, rozpoznana marskość wątroby lub jej przewlekła niewydolność w momencie włączenia do badania
 - Jednoczesne stosowanie astemizolu, cyzaprydu, ryfampicyny, ryfabutyliny, alkaloidów sporyszu, długodziałających barbituranów, rytonawiru, efawireny, karbamazepiny, pimozydu, chinidyny, neostygminy, terfenadyny, ketokonazolu, walproinianu lub ziela dziurawca w ciągu 5 dni przed pierwszym podaniem badanego leku
 - Przewlekła inwazyjna aspergiloza, *aspergilloma*, alergiczna aspergiloza oskrzelowo-płucna, zaawansowane zakażenie HIV (np. liczba komórek CD4 < 50 /mm³) lub jakiegokolwiek inny, powiązany czasowo stan pacjenta, sugerujący inną etiologię obserwowanych objawów klinicznych przy braku dowodów na ogólnoustrojowe zakażenie grzybicze i mógłby spowodować naruszenie założeń protokołu lub utrudnić ocenę skuteczności lub stanowić, w opinii badacza, nieakceptowalne dodatkowe ryzyko zdrowotne dla pacjenta

Kryteria wykluczenia

Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

VITAL (NCT00634049; publikacje: *Marty 2016, Marty 2018, Perfect 2018, Durand 2021, Schwartz 2020*; inne źródła: *VITAL CSR Synopsis, NCT00634049*)

Z całej populacji badania *VITAL*, spełniającej w/w kryteria, do analizy własnej włączono publikacje dotyczące następujących, rozłącznych kohort pacjentów:

- pacjenci z inwazyjną aspergilozą i uszkodzeniem nerek (*Perfect 2018*);
- pacjenci z mukormykozą (*Marty 2016*);
- pacjenci z mieszanymi IFD z udziałem aspergilozy i/lub mukormykozy (*Marty 2018*).

| Charakterystyka populacji | Mediana wieku [lata] | Mężczyźni, n (%) | Rasa biała, n (%) | Zajęcie płuc, n (%) | Zajęcie OUN, n (%) | Najczęściej występujące czynniki ryzyka, n (%) | Oporność/nietolerancja wcześniejszego leczenia, n (%) |
|--|-------------------------|------------------|-------------------|---------------------|--------------------|---|---|
| Pacjenci z inwazyjną aspergilozą i uszkodzeniem nerek (CrCl < 50 ml/min) N = 24 | 60,5 (zakres: 18–92) | 15 (62,5%) | 21 (87,5%) | bd. | bd. | złośliwy nowotwór hematologiczny – 14 (58,3%) stosowanie glikokortykosteroidów – 13 (54,2%) allogeniczny przeszczep szpiku kostnego – 9 (37,5%) | 0 |
| Pacjenci z mukormykozą N = 37 | 50 (IQR: 41; 57) | 30 (81%) | 25 (68%) | 22 (59%) | bd. | złośliwy nowotwór hematologiczny – 22 (59%) aktywny nowotwór złośliwy – 18 (49%) stosowanie leków immunosupresyjnych wpływających na komórki T – 18 (49%) | 16 (43%) |
| Pacjenci z mieszanymi IFD N = 15 [^] | 54,0 (zakres: 19–78) | 8 (53,3%) | 12 (80,0%) | 8 (53,3%) | 4 (26,7%) | złośliwy nowotwór hematologiczny – 7 (46,7%) stosowanie leków immunosupresyjnych wpływających na komórki T – 7 (46,7%) neutropenia – 6 (40,0%) | 10 (66,7%) |

[^] w tym 13 (86,7%) pacjentów z IFD z udziałem aspergilozy i/lub mukormykozy

Wyjściowe różnice między grupami

w przypadku wyników dla większości analizowanych kohort: nie dotyczy (badanie jednoramienne); w analizie kliniczno-kontrolnej przeprowadzonej w subpopulacji chorych na mukormykozę zakwalifikowanych do leczenia I linii Chorzy w grupie izawukonazolu byli, w porównaniu z kontrolną grupą chorych leczonych amfoterycyną B, przeciętnie młodszy (mediana 51 vs 57 lat) i charakteryzowali się wyższą masą ciała (mediana 81 vs 70 kg); postać rozсіяną mukormykozy stwierdzano częściej u chorych w grupie ISA (38% vs 24%)

| | | | |
|--|--|------------------------|---------------------------|
| Przeływ chorych – całe badanie VITAL | Pacjenci z potwierdzoną lub podejrzaną IFD: inwazyjną aspergilozą i uszkodzeniem nerek lub spowodowaną rzadkimi gatunkami grzybów pleśniowych, drożdży lub grzybów dymorficznych | | |
| Skrining | 149 | | |
| Rozpoczęcie leczenia ISA (populacja ITT) | 146 | | |
| Przeływ chorych – kohorty uwzględnione w analizie własnej | Pacjenci z inwazyjną aspergilozą i uszkodzeniem nerek (CrCl < 50 ml/min) | Pacjenci z mukormykozą | Pacjenci z mieszanymi IFD |

Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

VITAL (NCT00634049; publikacje: *Marty 2016, Marty 2018, Perfect 2018, Durand 2021, Schwartz 2020*; inne źródła: *VITAL CSR Synopsis, NCT00634049*)

| | | | |
|---|------------|------------|-----|
| Rozpoczęcie leczenia ISA i potwierdzona lub prawdopodobna IFD wg DRC (populacja MITT) | 24 | 37 | 15 |
| Przerwanie leczenia w trakcie trwania badania | 14 (58,3%) | 24 (64,9%) | bd. |
| Utrata z obserwacji | 1 (4,2%) | 1 (2,7%) | bd. |

Wyniki

SKUTECZNOŚĆ

Populacja chorych z inwazyjną aspergilozą i uszkodzeniem nerek, ISA; n (%)

[subpopulacja RI – N = 20; subpopulacja NRI – N = 4; łącznie – N = 24]

- Śmiertelność całkowita do dnia 42.: 3 (15,0%); 0; 3 (12,5%)
- Śmiertelność całkowita do dnia 84.: 5 (25,0%); 1 (25,0%); 6 (25,0%)
- Odpowiedź ogółem w ocenie DRC do dnia 42.: 5 (25,0%); 2 (50,0%); 7 (29,2%)
- Odpowiedź ogółem w ocenie DRC do dnia 84.: 6 (30,0%); 1 (25,0%); 7 (29,2%)
- Odpowiedź ogółem w ocenie DRC w dniu EOT: 6 (30,0%); 2/3 (66,7%); 8/23 (34,8%)
- Odpowiedź kliniczna w ocenie DRC w dniu EOT: 55,0%; 66,7%; bd.
- Odpowiedź mykologiczna w ocenie DRC w dniu EOT: 35,0%; 66,7%; bd.
- Odpowiedź radiologiczna w ocenie DRC w dniu EOT: 15,0%; 66,7%; bd.

Populacja chorych z mukormykozą, ISA; n (%)

[subpopulacja leczonych w I linii – N = 21; subpopulacja z opornością na wcześniejsze leczenie – N = 11; subpopulacja z nietolerancją wcześniejszego leczenia – N = 5; łącznie – N = 37]

- Śmiertelność całkowita do dnia 42.: 7 (33%); 5 (45%); 2 (40%); 14 (38%)
- Śmiertelność całkowita do dnia 84.: 9 (43%); 5 (45%); 2 (40%); 16 (43%)
- Odpowiedź ogółem w ocenie DRC do dnia 42.: 3 (14%); 1 (9%); 0 (0%); 4 (11%)
- Odpowiedź ogółem w ocenie DRC do dnia 84.: 2 (10%); 4 (36%); 1 (20%); 7 (19%)
- Odpowiedź ogółem w ocenie DRC w dniu EOT: 6/19 (32%); 4 (36%); 1 (20%); 11/35 (31%)
- Odpowiedź kliniczna w ocenie DRC w dniu EOT: 10/18 (56%); 2/9 (22%); 2/4 (50%); 14/31 (45%)
- Odpowiedź mykologiczna w ocenie DRC w dniu EOT: 6/19 (32%); 4/11 (36%); 2/5 (40%); 12/35 (34%)
- Odpowiedź radiologiczna w ocenie DRC w dniu EOT: 3/18 (17%); 2/10 (20%); 1/5 (20%); 6/33 (18%)

Wyniki analizy kliniczno-kontrolnej w podgrupie chorych z mukormykozą leczonych w I linii; ISA vs AmB (N = 21 vs 33):

- Surowy współczynnik śmiertelności całkowitej: 7/21 (33%) vs 13/33 (39%); p = 0,775
- Ważony współczynnik śmiertelności całkowitej: 33% vs 41%; p = 0,595

Populacja chorych z mieszanymi IFD, ISA; n (%)

[ogółem – N = 15; IFD z udziałem mukormykozy – N = 8]

- Śmiertelność całkowita do dnia 42.: 2 (13,3%); 2 (25%)
- Śmiertelność całkowita do dnia 84.: 4 (26,7%); 3 (38%)

[subpopulacja z zakażeniem *Aspergillus* – N = 11; subpopulacja bez zakażenia *Aspergillus* – N = 4; łącznie – N = 15]

- Odpowiedź ogółem w ocenie DRC do dnia 42.: 1 (9,1%); 1 (25,0%); 2 (13,3%)
- Odpowiedź ogółem w ocenie DRC do dnia 84.: 1 (9,1%); 1 (25,0%); 2 (13,3%)
- Odpowiedź ogółem w ocenie DRC w dniu EOT: 0; 2 (50,0%); 2 (14,3%)
- Odpowiedź kliniczna w ocenie DRC w dniu EOT: bd.; bd.; 38,5%
- Odpowiedź mykologiczna w ocenie DRC w dniu EOT: bd.; bd.; 14,3%

VITAL (NCT00634049; publikacje: *Marty 2016, Marty 2018, Perfect 2018, Durand 2021, Schwartz 2020*; inne źródła: *VITAL CSR Synopsis, NCT00634049*)

- Odpowiedź radiologiczna w ocenie DRC w dniu EOT: bd.; bd.; 7,7%

Populacja chorych z inwazyjną grzybicą zatok przynosowych (podgrupa z łącznej populacji badań VITAL i SECURE – patrz „Uwagi”; N = 50), ISA; n (%)

- Przeżycie całkowite do dnia 42.: 41 (82%)
- Przeżycie całkowite do dnia 84.: 35 (70%)
- Odpowiedź ogółem w ocenie DRC do dnia 42.: bd.
- Odpowiedź ogółem w ocenie DRC do dnia 84.: bd.
- Odpowiedź ogółem w ocenie DRC w dniu EOT: 15/47 (31,9%)
- Odpowiedź kliniczna w ocenie DRC w dniu EOT: 27/45 (60,0%)
- Odpowiedź mykologiczna w ocenie DRC w dniu EOT: bd.
- Odpowiedź radiologiczna w ocenie DRC w dniu EOT: 10/bd. (bd.)

Populacja chorych z inwazyjną grzybicą zatok przynosowych (podgrupa z łącznej populacji badań VITAL i SECURE oraz NPP – patrz „Uwagi”; N = 36), ISA; n (%)

- Przeżycie całkowite do dnia 42.: 29 (80,6%)
- Przeżycie całkowite do dnia 84.: 25 (69,4%)
- Odpowiedź ogółem w ocenie DRC do dnia 42.: bd.
- Odpowiedź ogółem w ocenie DRC do dnia 84.: bd.
- Odpowiedź ogółem w ocenie DRC w dniu EOT: 13 (36,1%)
- Odpowiedź kliniczna w ocenie DRC w dniu EOT: 21 (58,3%)
- Odpowiedź mykologiczna w ocenie DRC w dniu EOT: bd.
- Odpowiedź radiologiczna w ocenie DRC w dniu EOT: bd.

BEZPIECZEŃSTWO

Populacja chorych z inwazyjną aspergilozą i uszkodzeniem nerek (N = 24), ISA; n (%)

- ≥ 1 TEAE: 35 (94,6%)
- ≥ 1 ciężkie TEAE: 28 (75,7%)
- Najczęściej występujące TEAEs: wymioty – 12 (32,4%); nudności – 10 (27,0%); biegunka – 10 (27,0%); gorączka – 10 (27,0%);

Populacja chorych z mukormykozą (N = 37), ISA; n (%)

- ≥ 1 TEAE: 35 (95%)
- ≥ 1 ciężkie TEAE: 28 (75,7%)
- Najczęściej występujące TEAEs: wymioty – 12 (32%), biegunka – 10 (27%), nudności – 10 (27%), gorączka – 10 (27%)

Populacja chorych z mieszanymi IFD (N = 15), ISA; n (%)

- ≥ 1 TEAE: 15 (100%) [w tym: prowadzące do przerwania leczenia ISA: 2 (13,3%)]
- ≥ 1 ciężkie TEAE: 12 (80,0%) [w tym: prawdopodobnie, możliwe lub odległe związane z leczeniem: 4 (26,7%)]
- Najczęściej występujące TEAEs: ból głowy – 4 (26,7%), półpasiec – 4 (26,7%), hipalbuminemia – 4 (26,7%), gorączka – 4 (26,7%)

Cała populacja badania VITAL (N = 135), ISA; n (%)

Ocena nieprawidłowości w elektrokardiogramie, ocena centralna: średnie zmiany względem wartości wyjściowych w zakresie częstości serca, odcinka PR, odstępu QT, QTcB oraz QTcF były niewielkie, zarówno wśród pacjentów z, jak i bez uszkodzenia nerek; w momencie EOT u żadnego z pacjentów nie stwierdzono odcinka QT < 300 ms lub > 480 ms, a wydłużenie QTcF o > 30 ms obserwowano u < 10% pacjentów; u 23,7% chorych doszło do skrócenia QTcF o > 30 ms; u żadnego z pacjentów nie stwierdzono odcinka QT < 300 ms, a QT > 450 ms stwierdzono u 2 (1,4%) chorych; wydłużenie QTcF o >

VITAL (NCT00634049; publikacje: *Marty 2016*, *Marty 2018*, *Perfect 2018*, *Durand 2021*, *Schwartz 2020*; inne źródła: *VITAL CSR Synopsis*, *NCT00634049*)

30 ms i o > 60 ms stwierdzono u, odpowiednio, 25,2% i 4,4% chorych; nie zaobserwowano znaczących różnic pomiędzy pacjentami z i bez uszkodzenia nerek.

Uwagi

- łączna populacja badania *VITAL* obejmowała pacjentów z rozpoznaniem inwazyjnej aspergilozy i uszkodzeniem nerek oraz chorych ze różnorodnymi inwazyjnymi grzybicami spowodowanymi rzadko występującymi gatunkami grzybów (badanie wielokohortowe). W przypadku każdego z chorych wymagano rozpoznania potwierdzonej lub prawdopodobnej IFD wg kryteriów EORTC/MSG z 2008 roku. Skuteczność i bezpieczeństwo izawukonazolu w poszczególnych kohortach pacjentów było przedmiotem odrębnych publikacji, z których do analizy własnej włączono tylko te prace, w przypadku których analizowana populacja spełniała przyjęte kryteria włączenia (tj. inwazyjna aspergiloza i/lub mukormykoza u większości pacjentów): *Marty 2016* – mukormykoza; *Marty 2018* – mieszane IFD, w tym 86,7% pacjentów z aspergilozą i/lub mukormykozą (w załączeniu do tej publikacji – częściowo udostępniony protokół badania); *Perfect 2018* – całościowy opis metodyki badania *VITAL*, jak i podsumowanie wyników uzyskanych w poszczególnych kohortach, w tym niepublikowane odrębnie wyniki kohorty pacjentów z inwazyjną aspergilozą i uszkodzeniem nerek; uzupełniające informacje dotyczące metodyki badania oraz dodatkowe wyniki zidentyfikowano w podsumowaniu raportu z badania, zamieszczonego na stronie internetowej sponsora badania (*VITAL CSR Synopsis*) oraz w rejestrze badań klinicznych *ClinicalTrials.gov* (*NCT00634049*).
- Pacjentów włączano do badania w okresie 22 kwietnia 2008 r. – 6 października 2008 r. oraz 20 kwietnia 2011 r. – 21 czerwca 2013 r. (rekrutacja pacjentów została zawieszona między 23 stycznia 2009 r., a 3 kwietnia 2011 r. w celu przeprowadzenia dodatkowych, nieklinicznych badań bezpieczeństwa i zmiany sponsora z *Basilea Pharmaceutica International* na *Astellas Pharma Global Development*).
- Zgodnie z protokołem badania *VITAL*, populację ITT i *safety* zdefiniowano jako wszystkich włączonych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku. Populację mITT zdefiniowano jako wszystkich chorych w populacji ITT, którzy zostali sklasyfikowani na podstawie rodzaju patogenu przez niezależny komitet oceniający dane – DRC (*Data Review Committee*) jako pacjenci z dowiedzioną lub prawdopodobną inwazyjną chorobą grzybiczą (IFD). Cała populacja mITT badania *VITAL* została podzielona na populacje: mITT – pacjenci z zakażeniem *Aspergillus*, mITT – pacjenci z zakażeniem *Mucorales* oraz mITT – pacjenci zakażeni innym patogenem (w tym: inne grzyby strzępkowe, pleśnie NOS, grzyby dymorficzne, drożdże inne niż *Candida* oraz mieszane zakażenia grzybicze; ostatnia wymieniona podgrupa ta obejmowała m.in. 8 chorych z zakażeniem *Mucorales* i 11 chorych z zakażeniem *Aspergillus*).
- Wybrani pacjenci włączeni do badania *VITAL* zostali również uwzględnieni w dodatkowych, retrospektywnych analizach, łącznie z wybranymi pacjentami z badania klinicznego z randomizacją *SECURE: Durand 2021* i *Schwartz 2020* (przy czym w pracy *Schwartz 2020* uwzględniono także pacjentów leczonych w ramach programu indywidualnego, kontrolowanego dostępu do leku przed rejestracją – NPP). Przedmiotem wspomnianych prac była analiza skuteczności izawukonazolu w podgrupach pacjentów z IFD, *post-hoc* zdefiniowanych na podstawie umiejscowienia grzybicy. Do analizy *Durand 2021* wyselekcjonowano chorych z inwazyjną grzybicą zatok przynosowych (IFS) [w tym 88% pacjentów z aspergilozą i/lub mukormykozą], a do analizy *Schwartz 2020* – chorych z inwazyjną grzybicą z zajęciem ośrodkowego układu nerwowego (CNS IFD) [w tym 61,1% pacjentów z aspergilozą i/lub mukormykozą]. Połączenie populacji pozwoliło na zwiększenie liczebności pacjentów z IFD o określonym umiejscowieniu, zwiększając precyzję oszacowań i wiarygodność wniosków.
- Wybór jednoramiennego schematu badawczego (rezygnacja z grupy kontrolnej) wynikał z adresowanej populacji chorych, reprezentujących zróżnicowane, rzadko występujące inwazyjne choroby grzybicze, w związku z czym tworzących w badanej próbie podgrupy o małych liczebnościach, uniemożliwiających przeprowadzenie miarodajnego porównania pomiędzy grupami, jak również jednoznaczne określenie standardu terapii, która miałaby stanowić leczenie w grupie kontrolnej; w przypadku chorych z IA mała oczekiwana liczebność pacjentów wynikała z dodatkowego wymogu obecności uszkodzenia nerek.
- Badanie otrzymało 7/8 punktów w skali NICE z uwagi na niekonsekwentne włączanie pacjentów.
- Uwagi dotyczące oceny ISA w populacji chorych z inwazyjną aspergilozą i uszkodzeniem nerek:
 - Do badania włączono 24 pacjentów z potwierdzoną lub prawdopodobną IA i uszkodzeniem nerek w momencie włączenia do badania, tj. z CrCl < 50 ml/min, w tym pacjentów dializowanych. W późniejszym czasie, w związku ze zmianami w wytycznych praktyki klinicznej, do protokołu wprowadzono poprawkę, w wyniku której uszkodzenie nerek definiowano na podstawie szacowanego współczynnika przesączania kłębuszkowego (eGFR), jako eGFR < 60 ml/min/1,73m². Pacjenci włączeni do badania przed modyfikacją protokołu nie zostali wykluczeni z badania, lecz ci, którzy nie spełniali kryterium uszkodzenia nerek po zmianie w protokole (n = 4) byli analizowani odrębnie, jako podgrupa bez uszkodzenia nerek (NRI). Do analizy własnej ekstrahowano wyniki wszystkich pacjentów z IA uwzględnionych w badaniu *VITAL*, z zachowaniem podziału na pacjentów spełniających aktualnie stosowane kryterium uszkodzenia nerek (eGFR < 60

VITAL (NCT00634049; publikacje: *Marty 2016, Marty 2018, Perfect 2018, Durand 2021, Schwartz 2020*; inne źródła: VITAL CSR Synopsis, NCT00634049)

ml/min/1,73m²; n = 20) [RI] oraz pacjentów spełniających kryterium uszkodzenia nerek wyłącznie wg pierwotnej definicji (CrCl < 50 ml/min, przy eGFR ≥ 60 ml/min/1,73m²; n = 4) [NRI] oraz łącznie.

- Zgodnie z kryteriami włączenia dla pacjentów z IA i RI kwalifikowanych do badania VITAL wszyscy analizowani chorzy wymagali pierwszoliniowego leczenia IFN, natomiast, z uwagi na obecność uszkodzenia nerek, kohorta ta obejmuje pacjentów z ograniczoną możliwością stosowania worykonazolu. Zgodnie z ChPL leków zawierających worykonazol u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 50 ml/min) występuje kumulacja substancji pomocniczej postaci doustnej tego leku, hydroksypropylobetadeksu. U tych pacjentów należy stosować doustną postać worykonazolu, chyba że ocena ryzyka i korzyści uzasadnia podanie doustnej postaci worykonazolu.
- W analizowanej populacji chorych z IA mediana czasu leczenia ISA wyniosła 54 dni w przypadku chorych z uszkodzeniem nerek zdefiniowanym jako eGFR < 60 ml/min/1,73 m² oraz 204 dni u chorych, którzy nie spełniali kryterium uszkodzenia nerek po modyfikacji protokołu.
- Uwagi dotyczące oceny ISA w populacji chorych z mukormykozą:
 - Spośród 37 chorych z mukormykozą włączonych do badania 21 pacjentów otrzymało izawukonazol jako leczenie pierwszej linii (zdefiniowane jako leczenie ISA zastosowane u chorych, w przypadku których zastosowana uprzednio ogólnoustrojowa terapia przeciwgrzybicza trwała nie dłużej niż 4 dni), 11 – w leczeniu choroby odpornej na wcześniejsze leczenie, a 5 – po stwierdzeniu nietolerancji uprzednio stosowanych leków przeciwgrzybiczych.
 - W subpopulacji chorych wcześniej nieleczonych przeprowadzono dodatkowo porównanie izawukonazolu do amfoterycyny B (analiza kliniczno-kontrolna, zewnętrzna grupa kontrolna). Grupę kontrolną stanowili pacjenci włączeni do rejestru *FungiScope* – prospektywnie prowadzonej, globalnej bazy chorych z rozpoznaniem rzadkich inwazyjnych zakażeń grzybiczych (NCT01731353). Do każdego pacjenta z badania VITAL, uwzględnionego w grupie interwencyjnej (*cases*) dopasowano 1–3 współcześnie leczonych chorych z rejestru, którzy otrzymali amfoterycynę B w leczeniu pierwszej linii potwierdzonej lub podejrzewanej mukormykozy. Dopasowanie grupy kontrolnej zostało oparte na trzech zdychotomizowanych zmiennych towarzyszących: rozpoznanie choroby ciężkiej (ang. *severe*), zdefiniowanej jako zajęcie OUN lub postać rozsiana; obecność hematologicznego nowotworu złośliwego; leczenie chirurgiczne w ciągu 7 dni od rozpoczęcia terapii przeciwgrzybiczej. Jeśli przypadek nie był dopasowany do kontroli pod względem wszystkich trzech zmiennych, ponowne dopasowanie było oparte na dwóch pierwszych zmiennych.
 - Mediana czasu leczenia ISA u chorych z mukormykozą wyniosła 84 dni, przy czym najdłużej prowadzone były terapie I linii (mediana 102 dni); w podgrupach z opornością i nietolerancją wcześniejszego leczenia mediana czasu trwania terapii ISA wyniosła, odpowiednio 33 i 85 dni. Mediana czasu trwania terapii w grupie kontrolnej analizy porównawczej (AmB) wyniosła 18 dni, a w podgrupie chorych, którzy przeszli na pozakonazol – 34 dni; przeciętnie leczenie I linii w grupie kontrolnej trwało zatem znacznie dłużej niż w ocenianej grupie ISA (I linia: mediana 102 dni).
- Uwagi dotyczące oceny ISA w populacji chorych z mieszanymi IFD:
 - W kryteriach selekcji do badania VITAL nie wyróżniono kohorty pacjentów z mieszanymi IFD; pacjenci, u których zakażenie grzybicze było spowodowane >1 patogenem grzybiczym mogli być jednak kwalifikowani do badania (decyzja badacza). Analizę efektywności klinicznej ISA w tej grupie chorych przeprowadzono *post-hoc*.
 - W większości (n = 10; 66,7%) analizowani pacjenci byli oporni na wcześniej zastosowane leczenie przeciwgrzybicze; pozostali otrzymali leczenie izawukonazolem w I linii.
 - Mediana czasu leczenia ISA w tej grupie chorych wyniosła 97 (zakres: 6–544) dni.

19.11.3 Badanie Cheng 2020

Tabela 125. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Cheng 2020.

| Cheng 2020 | | | | | | | |
|--|--|------------------|-------------------|--|--|---|---|
| Metodyka | | | | | | | |
| Rodzaj badania | retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną | | | | | | |
| Zaślepienie | brak | | | | | | |
| Skala NOS | 9* (DP: 4*, CZ: 2*, OEZ: 3*) | | | Klasyfikacja AOTMIT | IIID | | |
| Liczba ośrodków | 2 | | | Sponsor | Fonds de recherche Santé Québec | | |
| Okres obserwacji | Rekrutowano pacjentów w okresie od marca 2015 r. do grudnia 2017 r., a obserwowano do kwietnia 2018 r. Średniej długości okresu obserwacji nie podano. | | | | | | |
| Oszacowanie wielkości badania | Nie przeprowadzono. | | | | | | |
| Analiza statystyczna | Do porównania odpowiedzi klinicznej i częstości zgonów z dowolnej przyczyny użyto dokładnego testu Fishera. Proporcje dwumianowe opisano przy użyciu dwumianowych przedziałów ufności. | | | | | | |
| Punkty końcowe | <p>Główne punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> kliniczna odpowiedź na leczenie wg kryteriów EORTC/MSG częstość zgonów w danym czasie (6 i 12 tygodni) <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> długość terapii analiza powodów modyfikacji terapii przeciwgrzybiczej | | | | | | |
| Interwencja i komparatory [^] | | | | | | | |
| ISA | | | | VOR | | | |
| Izawukonazol w leczeniu inwazyjnej aspergilozy. Dawka podtrzymująca: 200 mg. dziennie | | | | Worykonazol w leczeniu inwazyjnej aspergilozy. Dawka podtrzymująca: mediana (zakres): 400 (400-680) mg dziennie, | | | |
| [^] 8 pacjentów było w grupie otrzymującej pozakonazol, który nie jest przedmiotem zainteresowania niniejszego raportu. | | | | | | | |
| Populacja | | | | | | | |
| Kryteria włączenia | <ul style="list-style-type: none"> diagnoza potwierdzonej lub prawdopodobnej inwazyjnej aspergilozy według kryteriów EORTC/MSG leczenie worykonazolem, izawukonazolem lub pozakonazolem | | | | | | |
| Kryteria wykluczenia | <ul style="list-style-type: none"> rozwiniecie inwazyjnej aspergilozy podczas profilaktycznej terapii przeciwgrzybiczej | | | | | | |
| Charakterystyka populacji [^] | Wiek, mediana (zakres) [lata] | Mężczyźni, n (%) | Rasa biała, n (%) | Podłoże choroby, n (%) | Choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi, n (%) | Umiejscowienie inwazyjnej aspergilozy, n (%) | Kategoria diagnostyczna EORTC/MSG, n (%) |
| ISA | 59 (22-78) | 11 (38%) | 27 (96%) | | 6 (21%) Ostra: 4 (14%) Przewlekła: 2 (7%) | Wyłącznie płucne: 19 (68%) Płucne oraz zajęcie tkanek poza-płucnych: 4 (14%) | Potwierdzona: 10 (36%) Prawdopodobna: 18 (64%) |

Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

Cheng 2020

| | | | | | |
|-----|------------|----------|----------|--|---|
| | | | | | Wyłącznie poza- płucne: 5 (18%) |
| | | | | Aktywny hematolo- giczny nowotwór zło- śliwy [@] : 14 (44%) | |
| | | | | Allogeniczne prze- szczepienie komórek macierzystych [#] : 9 (28%) | Wyłącznie płucne: 27 (84%) |
| VOR | 64 (20-80) | 20 (63%) | 29 (91%) | Ostra: 3 (9%) | Płucne oraz zaję- cie tkanek poza- płucnych: 1 (3%) |
| | | | | Przeszczepienie narzą- dów litych [§] : 7 (22%) | Wyłącznie poza- płucne: 4 (13%) |
| | | | | Aktywny nowotwór złośliwy narządów li- tych [%] : 2 (6%) | Potwierdzona: 8 (25%) |
| | | | | Inne: 0 | Prawdopodobna: 24 (75%) |

[@] w tym ostra białaczka szpikowa (13 pacjentów), przewlekła białaczka szpikowa (4 pacjentów), rozlany chłoniak z dużych limfocytów B (4 pacjentów), ostra białaczka limfoblastyczna (3 pacjentów), limfohistocytoza hemofagocytarna (1 pacjent), zespół mielodysplastyczny (1 pacjent), szpiczak mnogi (1 pacjent), chłoniak nieziarniczny (1 pacjent);

[#] z powodu ostrej białaczki szpikowej (9 pacjentów), ostrej białaczki limfoblastycznej (6 pacjentów), zespołu mielodysplastycznego (2 pacjentów), chłoniaka nieziarnicznego (1 pacjent), chłoniaka Hodgkina (1 pacjent), chłoniaka z limfocytów T (1 pacjent), nowotworu komórek dendrytycznych (1 pacjent), szpiczaka mnogiego (1 pacjent), przewlekłej białaczki limfocytarnej (1 pacjent), limfohistocytozy hemofagocytarnej (1 pacjent);

[§] w tym płuc (7 pacjentów) i serca (3 pacjentów);

[%] w tym przerzutowy rak gruczołu krokowego (1 pacjent) i niedrobnokomórkowy rak płuc (1 pacjent);

[^] w tym ostry wstrząs (1 pacjent), idopatyczny niedobór odporności T-komórkowej (1 pacjent), ostra zapalenie naczyń związane z przeciwciałami ANCA (1 pacjent) i złośliwe zapalenie ucha zewnętrznego (1 pacjent).

Wyjściowe różnice między grupami Według autorów badania nie było istotnych różnic w wyjściowej charakterystyce między grupami chorych leczonych worykonazolem i izawukonazolem.

| Przeptyw chorych | Skryning | Włączono |
|------------------|----------|---|
| ISA | | 28 |
| VOR | 76 | 32 |
| Ogółem | | 68 (8 chorych otrzymywało pozakonazol) |

Wyniki

Analiza skuteczności

W populacji ITT

| Punkt końcowy | ISA (N = 28), n (%) (95%CI) | VOR (N = 32), n (%) (95%CI) | p |
|--|--------------------------------|--------------------------------|------|
| Częstość powodzenia [^] terapii wg EORTC w ciągu 6 tygodni | 9 (32%) (16%-52%) | 12 (38%) (22%-52%) | 0,87 |
| Częstość powodzenia [^] terapii wg EORTC w ciągu 12 tygodni | 13 (46%) (28%-66%) | 16 (50%) (32%-68%) | 0,99 |
| Częstość zgonów w ciągu 6 tygodni | 12 (43%) (24%-63%) | 11 (34%) (19%-53%) | 0,68 |
| Częstość zgonów w ciągu 12 tygodni | 14 (50%) (31%-69%) | 13 (41%) (24%-59%) | 0,64 |

W subpopulacji pacjentów, którzy ukończyli terapię przeciwgrzybiczą bez zmiany stosowanego preparatu

| Punkt końcowy | ISA (N = 20), n (%) (95%CI) | VOR (N = 20), n (%) (95%CI) | p |
|---------------|--------------------------------|--------------------------------|---|
|---------------|--------------------------------|--------------------------------|---|

Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

| Cheng 2020 | | | |
|--|--------------------|--------------------|------|
| Częstość powodzenia [^] terapii wg EORTC w ciągu 6 tygodni | 7 (35%) (15%-59%) | 7 (35%) (15%-59%) | 1,00 |
| Częstość powodzenia [^] terapii wg EORTC w ciągu 12 tygodni | 8 (40%) (19%-64%) | 9 (45%) (23%-68%) | 1,00 |
| Częstość zgonów w ciągu 6 tygodni | 11 (55%) (32%-77%) | 9 (45%) (23%-68%) | 0,75 |
| Częstość zgonów w ciągu 12 tygodni | 11 (55%) (32%-77%) | 10 (50%) (27%-73%) | 1,00 |

[^] w tym odpowiedź całkowita (przeżycie w założonym okresie obserwacji, ustąpienie wszystkich objawów przypisywanych chorobie oraz oznak choroby i nieprawidłowości w badaniach radiologicznych oraz mykologiczne dowody eradykacji choroby) oraz częściowa (przeżycie w założonym okresie obserwacji, poprawa w zakresie objawów przypisywanych chorobie oraz oznak choroby i nieprawidłowości w badaniach radiologicznych oraz dowody eradykacji grzyba lub redukcja obciążenia grzybiczego).

Analiza bezpieczeństwa

| Kategoria zdarzeń niepożądanych | ISA (N = 28) | VOR (N = 32) |
|---|--------------|--------------|
| Prowadzące do przerwania leczenia, n (%) | 1 (4%) | 7 (22%) |
| Ostre uszkodzenie wątroby, n | bd. | 4 |
| Zmiana stanu psychicznego, n | bd. | 2 |
| Stan ogólnego rozbicia, n | bd. | 1 |
| Czas do zmiany terapii z powodu zdarzeń niepożądanych, mediana (zakres) [dni] | 160 | 14 (5-19) |

Uwagi

- Część pacjentów w trakcie badania zmieniło stosowany lek na inny: 12 (38%) pacjentów z grupy VOR (większość na izawukonazol) oraz 8 (29%) z grupy ISA (7 na worykonazol i 1 na pozakonazol).

19.11.4 Badanie Stull 2019

Tabela 126. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Stull 2019.

| Stull 2019 | | | |
|--------------------------------------|--|----------------------------|------------------------------------|
| Metodyka | | | |
| Rodzaj badania | retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną | | |
| Zaślepienie | brak | | |
| Skala NOS | 7* (DP: 4*, CZ: 0*, OEZ: 3*) | Klasyfikacja AOTMiT | IIID |
| Liczba ośrodków | wieloośrodkowe (ilości ośrodków nie podano) | Sponsor | Astellas Pharma Global Development |
| Okres obserwacji | Rekrutowano pacjentów z okresu między 1 stycznia 2013 r. a 31 sierpnia 2017 r. Dane zbierano w okresie od 26 stycznia 2018 r. do 9 marca 2018 r. Średniej długości okresu obserwacji nie podano. U większości pacjentów dane dotyczące przeżycia były cenzorowane w ciągu pierwszych 12 miesięcy leczenia. | | |
| Oszacowanie wielkości badania | Nie przeprowadzono | | |

Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

Stull 2019

| | |
|-----------------------------|---|
| Analiza statystyczna | Charakterystyka pacjentów i wyniki dla punktów końcowych porównano przy użyciu dokładnego testu Fishera i jednostronnej analizy testów wariancji. W celu opisanego przeżycia całkowitego i przeżycia do czasu wypisania ze szpitala przeprowadzono analizy eksploracyjne Kaplana-Meiera. |
| Punkty końcowe | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zmiany dawkowania ▪ Długość pierwotnej hospitalizacji ▪ Częstość użycia wentylacji mechanicznej ▪ Częstość przyjęć do oddziału intensywnej terapii ▪ Częstość zgonów ▪ Przeżycie całkowite |

Interwencja i komparatory^

| ISA | VOR | AmB |
|---|---|---|
| Izawukonazol w leczeniu i profilaktyce inwazyjnej aspergilozy lub inwazyjnej mukormykozy. Mediana dawki: 372 (zakres: 10-1116) mg | Worykonazol w leczeniu i profilaktyce inwazyjnej aspergilozy lub inwazyjnej mukormykozy. Mediana dawki: 400 (zakres: 100-650) mg dziennie | Amfoterycyna B (bez względu na postać) w leczeniu i profilaktyce inwazyjnej aspergilozy lub inwazyjnej mukormykozy. Mediana dawki: 2,3 (zakres: 0,2-6,7) mg/kg dziennie |

^ część pacjentów otrzymywała inne leki przeciwgrzybicze (pozakonazol, amfoterycynę B), które nie są przedmiotem zainteresowania niniejszego raportu/

Populacja

| | |
|-----------------------------|--|
| Kryteria włączenia | <ul style="list-style-type: none"> ▪ wiek 18 lat lub wyższy ▪ rozpoczęcie podczas hospitalizacji monoterapii przeciwgrzybiczej w celu profilaktyki lub leczenia inwazyjnej aspergilozy lub inwazyjnej mukormykozy, uwzględnione leki: amfoterycyna B (dowolna formuła), izawukonazol, worykonazol, pozakonazol |
| Kryteria wykluczenia | ▪ nie opisano |

| Charakterystyka populacji^ | Wiek, mediana (zakres) [lata] | Mężczyźni, n (%) | Rodzaj grzybicy, n, (%) | Podłoże choroby, n (%) | Czynniki ryzyka, n (%) | Umiejscowienie grzybicy, n (%) | Choroby współistniejące, n (%) | Kryteria EORTC/MSG, % |
|----------------------------|-------------------------------|------------------|---|--|--|---|--|----------------------------|
| Ogółem^ | 51,6 (21-86) | 52 (64,3%) | inwazyjna aspergiloza: 56 (45,2%) Inwazyjna mukormykoza: 10 (8,1%) Inwazyjne aspergiloza i mukormykoza: 5 (4,0%) Inna inwazyjna grzybica: 1 (0,8%) | Ostra białaczka szpikowa: 12 (14,8%) Przeszczepienie hematopoietycznych komórek macierzystych: 10 (12,3%) Cukrzyca lub niekontrolowana hiperglikemia: 10 (12,3%) Przeszczepienie narządów | Przedłużająca się neutropenia: 32 (39,5%) Zakażenie bakteryjne lub grzybicze: 26 (32,1%) Allogeniczne przeszczepienie komórek macierzystych: 12 (14,8%) Stosowanie glikokortykosteroidów (przedłużająca się/wysoka dawka): 12 (14,8%) | Płuca: 51 (63,0%) Krew: 34 (42,0%) Zatoki: 18 (22,2%) Skóra: 9 (11,1%) | Hematologiczny nowotwór złośliwy: 27 (33,3%) Cukrzyca [§] : 18 (22,2%) Łagodna choroba wątroby [#] : 16 (19,8%) Umiarkowana choroba płuc [@] : 14 (17,3%) Umiarkowana do ciężkiej choroba nerek [?] : 10 (12,3%) | Potwierdzona infekcja: 57% |

Cresamba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

Stull 2019

litych: 10 (12,3%)
Inne formy zaka-
żenia: 8 (9,9%)
Brak: 10 (12,3%)

[^] dane dotyczące charakterystyki przedstawiono zbiorczo dla wszystkich pacjentów otrzymujących leki przeciwgrzybicze w leczeniu inwazyjnej aspergilozy lub mukormykozy. Brak jest danych oddzielnie dla chorych otrzymujących poszczególne leki;

[&] występujące u > 10% populacji badania;

[§] wymagająca stosowania insuliny lub innych leków hipoglikemizujących;

[#] przewlekłe zapalenie wątroby, poziom bilirubiny powyżej 1 górnej granicy normy (GGN) do 1,5 GGN, aktywność AspAT/AlAT powyżej 1 GGN do 2,5 GGN;

[@] DLCO i/lub FEV1 66-80% lub duszność podczas niewielkiej aktywności;

[>] klirens kreatyniny < 50 ml/min.

| | | |
|---|--|----------|
| Wyjściowe różnice między grupami | Nie przeprowadzono porównania między pacjentami otrzymującymi różne leki przeciwgrzybicze.. | |
| Przeptyw chorych | Skryning | Włączono |
| ISA | | 22 |
| VOR | | 20 |
| AmB | bd. | 24 |
| Ogółem | 81 (nie ujęto to pacjentów przyjmujących leki przeciwgrzybicze w celu profilaktycznym) (w tym pacjenci otrzymujący amfoterycynę B lub pozakonazol) | |

Wyniki

Analiza skuteczności

Dane hospitalizacji

| Punkt końcowy | ISA (N = 19) | VOR (N = 15) | AmB (N = 18) |
|---|---------------------|---------------------|--------------|
| Długość pierwotnej hospitalizacji, mediana (zakres) (średnia) [dni] | 21,0 (8-189) (40,4) | 42,0 (6-135) (45,3) | 32,0 (7-147) |
| Częstość użycia wentylacji mechanicznej, % | 45% | 32% | 13% |
| Częstość przyjęć do oddziału intensywnej terapii, % | 55% | 55% | 46% |

Przeżycie

| Punkt końcowy | ISA (N = 22) | VOR (N = 20) | AmB (N = 24) |
|---------------------------|--------------|--------------|--------------|
| Częstość zgonów ogółem, n | 6 | 9 | 3 |

Analiza bezpieczeństwa

Zmiany dawkowania podczas profilaktyki lub leczenia

| Rodzaj zmiany | ISA (N = 31), n (%) | VOR (N = 31), n (%) | AmB (N = 31), n (%) |
|-------------------|-----------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|
| Redukcja dawki | 0 (0,0%) | 1 (3,2%) powód: nieudokumentowany | 1 (3,2%) powód: nefrotoksyczność |
| Zwiększenie dawki | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) |
| Zmiana leku | 1 (3,2%) z powodu podwyższonej | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) |

Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

Stull 2019

| | aktywności enzymów wątrobowych | | |
|--------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|
| Całkowite zakończenie leczenia | 1 (3,2%) powód nieudokumentowany | 1 (3,2%) powód nieudokumentowany | 1 (3,2%) powód: brak skuteczności |
| Brak zmian | 26 (83,9%) | 28 (90,3%) | 25 (80,6%) |
| Brak danych | 3 (9,7%) | 1 (3,2%) | 4 (12,9%) |

Uwagi

- Pacjenci włączeni do badania byli dobierani przez lekarzy na podstawie losowania pierwszej litery nazwiska chorego.

19.11.5 Badanie Zurl 2020

Tabela 127. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Zurl 2020.

| Zurl 2020 | | | |
|--|---|---------------------|--------|
| Metodyka | | | |
| Rodzaj badania | prospektywne badanie kohortowe bez grupy kontrolnej | | |
| Zaślepienie | brak | | |
| Skala NICE | 6/8 | Klasyfikacja AOTMiT | IVB |
| Liczba ośrodków | 4 | Sponsor | Pfizer |
| Okres obserwacji | Nie podano. | | |
| Oszacowanie wielkości badania | Nie przeprowadzono. | | |
| Analiza statystyczna | Pomiary u pacjentów przydzielonych do określonych grup uznawano za niezależne. Porównania grupowe wykonano przy użyciu testu sumy rąk Wilcoxon. Za istotną uznawano wartość $p < 0,05$. | | |
| Punkty końcowe | <ul style="list-style-type: none"> ▪ odpowiedź kliniczna ▪ częstość zgonów ▪ częstość zakażeń <i>breakthrough</i> ▪ bezpieczeństwo | | |
| Interwencja [^] | | | |
| ISA | | | |
| Izawukonazol stosowany w leczeniu inwazyjnej aspergilozy w dawce 200 mg co 8 godzin przez 48 godzin, a następnie 200 mg raz dziennie | | | |
| [^] badanie jednoramienne | | | |
| Populacja | | | |
| Kryteria włączenia | <ul style="list-style-type: none"> ▪ wiek co najmniej 18 lat ▪ możliwa/prawdopodobna/potwierdzona inwazyjna aspergiloza na podstawie kryteriów EORTC/MSG i/lub kryteriów Blot w przypadku pacjentów w stanie krytycznym lub ▪ spełnianie kryteriów prawdopodobnej/potwierdzonej mukormykozy przy obecnych przeciwwskazaniach do stosowania liposomalnej amfoterycyny B, działaniach niepożądanych podczas leczenia liposomalną amfoterycyną B, brakiem odpowiedzi klinicznej na leczenie lub | | |

Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

Zur1 2020

- inne prawdopodobne/potwierdzone inwazyjne zakażenia grzybicze, gdy test podatności przeciwgrzybiczej wskazują na potencjalną korzyść ze stosowania izawukonazolu w stosunku do innych leków przeciwgrzybiczych

| Kryteria wykluczenia | Nie określono. | | | | | |
|--|----------------------------|------------------|--|--|---|--|
| Charakterystyka populacji [^] | Wiek, mediana (IQR) [lata] | Mężczyźni, n (%) | Kategoria diagnostyczna EORTC [^] , n (%) | Podłoże choroby, n (%) | Wcześniejsza profilaktyczna terapia przeciwgrzybicza, n (%) | Terapia nerkozaściągająca ^{&} , n (%) |
| ISA | 60 (46-69) | 23 (72%) | Możliwa: 9 (27%) Prawdopodobna: 10 [^] (30%) Potwierdzona: 14 (42%) | Choroba hematologiczna [#] : 14 (44%) Nowotwór złośliwy narządów litych: 2 (6%) Przeszczepienie narządów litych: 4 (13%) Kolagenoza/choroba autoimmunologiczna: 2 (6%) Cukrzyca typu 2: 2 (6%) Choroba dróg oddechowych: 3 (9%) Zakażenia bakteryjne: 3 (9%) Choroba wieńcowa: 1 (3%) Zapalenie szpiku kostnego związane z urazem: 1 (3%) | 20 (61%) Zastosowanie izawukonazolu z powodu: niepowodzenia terapii (6 chorych) zdarzeń niepożądanych (13 chorych) | 11 (34%) |

[^] dla 33 kursów leczenia (u jednego pacjenta dwukrotnie stwierdzono prawdopodobną inwazyjną grzybicę;

[#] w tym ostra białaczka szpikowa (5 pacjentów), anemia aplastyczna (1 pacjent), ostra białaczka limfatyczna (2 pacjentów), przewlekła białaczka limfatyczna (1 pacjent), chłoniak (4 pacjentów), zespół hemofagocytarny (1 pacjent);

[&] w tym ciągła hemodializa, ciągła hemofiltracja lub obie. 3 spośród tych pacjentów było dodatkowo poddanych terapii ECMO, a 1 terapii adsorbcyjnej przy użyciu systemu Cytosorb.

| | |
|------------------|----------|
| Przeżyły chorych | Włączono |
| ISA | 32 |

Wyniki

Analiza skuteczności

Odpowiedź kliniczna

Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

Zurł 2020

Pełna odpowiedź kliniczna: 18 (60%) kursów terapii
 Częściowa odpowiedź kliniczna: 8 (27%) kursów terapii
 Choroba stabilna: 1 (3%) kursów terapii
 Nie do oceny: 3 kursy terapii

Częstość zgonów

Częstość zgonów ogółem: 11 (34%) pacjentów
 Częstość zgonów związanych z chorobą grzybiczą: 3 (9%) pacjentów

Częstość zakażeń *breakthrough*

Nie odnotowano żadnego zakażenia *breakthrough* u badanych pacjentów.

Analiza bezpieczeństwa

| Kategoria zdarzeń niepożądanych | ISA (N = 32) |
|---|--------------|
| Zdarzenia niepożądane ogółem [^] , n (%) | 6 (18%) |
| Anafilaksja (w tym duszność i rumień uogólniony), n | 1 |
| Leukopenia, n | 1 |
| Podwyższona aktywność enzymów wątrobowych, n | 2 |
| Parestezje, n | 1 |
| Rumień i podwyższona aktywność enzymów wątrobowych, n | 1 |

[^] wszyscy pacjenci otrzymywali także inne leki. U wszystkich chorych zdarzenia niepożądane ustąpiły całkowicie.

Uwagi

- Populacja mieszana, nie wyszczególniono wyników dla pacjentów z poszczególnymi rodzajami grzybicy.

19.11.6 Badanie GCAS

Tabela 128. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania GCAS.

| GCAS (publikacje <i>Herbrecht 2002, Herbrecht 2015</i>) | | | |
|--|--|----------------------------|--------|
| Metodyka | | | |
| Rodzaj badania | Randomizowane, wieloośrodkowe, niezaślepienie badanie kliniczne | | |
| Zaślepienie | brak | | |
| Skala Jadad | 3/5 (R2; B0; W1) | Klasyfikacja AOTMIT | IIA |
| Liczba ośrodków | 95 (w 19 krajach) | Sponsor | Pfizer |
| Okres obserwacji | Nie przedstawiono mediany okresu obserwacji, natomiast wskazano, że skuteczność i bezpieczeństwo zostało ocenione – na zakończenie leczenia oraz w 12 tygodniu | | |
| Oszacowanie wielkości próby | Oszacowano, że potrzeba próby o wielkości 276, aby zapewnić moc statystyczną na poziomie co najmniej 90% do oszacowania pierwszorzędowych punktów końcowych. | | |
| Analiza statystyczna | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Przed rozpoczęciem badania, zaplanowano połączenie wyników dwóch wcześniej zdefiniowanych analiz ▪ Populacja ITT obejmowała wszystkie osoby poddane randomizacji ▪ Zmodyfikowana populacja ITT (mITT) obejmowała wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku, do którego zostali początkowo przydzieleni, z potwierdzoną (z ang. <i>definite</i>) lub prawdopodobną (z ang. <i>probable</i>) inwazyjną aspergilozę, w ocenie niezależnej komisji (z ang. <i>data-review committee</i>) ▪ Oszacowano, że wskaźnik odpowiedzi na leczenie (z ang. <i>successful outcome</i>) w grupie AmB wyniesie 50% ▪ Uznawano nie mniejszą skuteczność VOR vs AmB w przypadku, jeżeli dolna granica 95% CI (oceniającego za pomocą testu dwustronnego) w różnicy odsetka odpowiedzi w grupie VOR vs AmB będzie większa niż -20 punktów procentowych ▪ Do oszacowania hazardu względnego dla zdarzenia zgonu wykorzystano dwustronny model proporcjonalnego hazardu Coxa, ze stratyfikacją względem badania ▪ Przy porównywaniu liczb zdarzeń niepożądanych wykorzystano dwustronny, dokładny test Fishera ▪ Przy porównaniu średniej liczby zdarzeń niepożądanych wykorzystano dwustronny test sumy rang Wilcoxon ▪ Analizowane w badaniu grupy zostały porównane (w zakresie oceny różnic w charakterystyce wyjściowej pacjentów i ocenie odpowiedzi na leczenie) za pomocą dwustronnego, niesparowanego testu t, dokładnego testu Fishera lub testu chi-kwadrat, z dwustronnym 95% CI (dobór metody zależał od dokonywanej analizy)^ | | |
| Punkty końcowe | Punkty końcowe: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ocena odpowiedzi na leczenie ▪ Przeżycie całkowite | | |
| Interwencja i komparatory | | | |
| <ul style="list-style-type: none"> ▪ Interwencja: worykonazol (VOR) <ul style="list-style-type: none"> ○ VOR podawany dożylnie w dawce: <ul style="list-style-type: none"> – W 1 dniu 6mg/kg mc 2x dziennie – 4 mg/kg mc 2x dziennie przez co najmniej 7 dni – Po tym czasie pacjenci mogli przyjmować VOR doustnie w dawce 200 mg dziennie – Planowana długość terapii wynosiła 12 tygodni | | | |

Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

GCAS (publikacje *Herbrecht 2002, Herbrecht 2015*)

- **Komparator: Deoksycholan amfoterycyny B (AmB)**

- AmB podawany w dawce 1,0-1,5 mg/kg mc 1 x dziennie
- Planowana długość terapii wynosiła 12 tygodni
- Pacjenci z nietolerancją lub brakiem odpowiedzi na terapię początkową mogli przejść na inną licencjonowaną terapię przeciwgrzybiczą i kontynuować udział w analizach
- Przerwanie podawania badanych leków w przypadku pojawienia się poważnych zdarzeń niepożądanych (z ang. *severe adverse events*)
 - Wzrostu stężenia kreatyniny w surowicy krwi – podwojenie wartości wyjściowej lub więcej niż 3,0 mg / dl (265µmol/l) w przypadku, gdy wartość podstawowa była wyższa niż 1,5mg/dl (133 µmol na litr)
 - Wzrost aktywności aminotransferazy o ponad 5x GGN lub 10x GGN, w przypadku, jeżeli wartość wyjściowa była większa niż 2x GGN

Populacja

Kryteria włączenia

- Inwazyjna aspergiloza grzybicza (udowodniona [z ang. *definite*], prawdopodobna [z ang. *probable*])
- Udowodniona (z ang. *definite*) inwazyjna aspergiloza zdef. jako: obraz kliniczny odpowiadający obrazowi zakażenia grzybiczego (z ang. *clinically compatible illness*) + ≥ 1 z poniższych:
 - Izolacja gatunków *Aspergillus* z normalnie sterylnego miejsca
 - Strzępki zgodne z obecnością *aspergillus* w próbce biopsyjnej lub aspiracie, plus kropidlak w posiewie z tego samego narządu
 - Zmiany w płucach widoczne w CT, których nie można przypisać innym czynnikom, oraz dodatni wynik z posiewu płynu z popłuczyn oskrzelowo-pęcherzykowych na obecność *aspergillus* u pacjenta po allogenicznym przeszczepie komórek krwiotwórczych lub który miał neutropeniczny stan hematologiczny
 - Zmiany tchawiczo-oskrzelowe potwierdzone bronchoskopią, z dodatnim posiewem *Aspergillus*
 - Neutropenia zdefiniowana jako liczba neutrofilów < 500/mm³ w badaniu przeprowadzonym w ciągu ostatnich 2 tygodni
- Prawdopodobna (z ang. *probable*) inwazyjna aspergiloza zdef. jako: obraz kliniczny odpowiadający obrazowi zakażenia grzybiczego (ang. *clinically compatible illness*) + ≥ 1 z poniższych:
 - Strzępki zgodne z obecnością *aspergillus* w próbce biopsyjnej lub aspiracie, ale bez posiewu
 - Objaw powietrznego rąbka w kształcie aureoli lub półksiężyca w tomografii komputerowej płuca pacjenta po allogenicznym przeszczepie komórek krwiotwórczych lub który miał neutropeniczny stan hematologiczny
 - Nowe zmiany w płucach widoczne w RTG, których nie można przypisać innym czynnikom u pacjenta po allogenicznym przeszczepie komórek krwiotwórczych lub który miał neutropeniczny stan hematologiczny z obecnymi strzępkami zgodnymi z obecnością kropidlaka w płynie z popłuczyn oskrzelowo-pęcherzykowych, płwocinie lub posiewie płwociny dodatniej dla *aspergillus*
 - Kliniczne objawy zapalenia zatok, zmętnienie zatoki w tomografii komputerowej lub rezonansie magnetycznym oraz dodatni wynik badania histopatologicznego lub posiewu dla *aspergillus* ze zmiany w nosie lub zatoce przynosowej u pacjenta po allogenicznym przeszczepie komórek krwiotwórczych lub który miał neutropeniczny stan hematologiczny
 - Nowe zmiany w płucach widoczne w RTG, których nie można przypisać innym czynnikom oraz dodatni wynik dla *aspergillus* w rozmazie lub z posiewu płynu z popłuczyn oskrzelowo-pęcherzykowych pacjent z innym stanem osłabiającym odporność (innym niż przeszczep płuc)
 - zmiany tchawiczo-oskrzelowe potwierdzone badaniem bronchoskopowym i dodatnim wynikiem badania histopatologicznego lub mikroskopowego wycinków z biopsji lub płynu z popłuczyn oskrzelowo-pęcherzykowych
- Obniżona odporność z powodu jednego z następujących:
 - Allogeniczny przeszczep komórek krwiotwórczych
 - Autologiczny przeszczep komórek krwiotwórczych

GCAS (publikacje *Herbrecht 2002, Herbrecht 2015*)

- Rak hematologiczny
- Niedokrwistość aplastyczna lub zespół mielodysplastyczny
- Inne stany osłabiające odporność, w tym AIDS, przyjmowanie terapii kortykosteroidami i przeszczep narządu litego
- Wiek ≥ 12 lat
- Protokół badania został zrewidowany i zatwierdzony przez międzynarodowe komisje

Kryteria wykluczenia

- Aktywność aminotransferazy, bilirubiny lub fosfatazy alkalicznej $> 5 \times$ GGN lub stężenie kreatyniny w surowicy $> 2,5$ mg/dl (221 μ mol/l)
- Przewlekła aspergiloza, aspergilloma lub alergiczna aspergiloza oskrzelowo-płucna
- Nadwrażliwość na azole lub amfoterycynę B
- Otrzymanie amfoterycyny B w dawce 0,5 mg/kg masy ciała na dobę ogólnoustrojowo przez > 96 h (włącznie z pochodnymi lipidów) lub > 200 mg itrakonazolu na dobę w ciągu ostatnich 14 dni
- Otrzymanie lub otrzymywanie leków wchodzących w interakcje (np. ryfampicynę)
- Pacjenci wymagający mechanicznego wspomagania oddychania z przewidywaną dalszą długością życia < 72 godzin
- Kobiety w ciąży lub w okresie laktacji

| Charakterystyka populacji [^] | Mediana wieku (zakres) [lata] | Liczba mężczyzn, n (%) | Stan chorego, (z ang. <i>underlying condition</i>), n (%) | Liczba neutrofilii < 500 mm ³ , n (%) | |
|--|---|------------------------|---|--|----------------|
| VOR (N = 179) | 42 (13-79) | 117 (65,4%) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Allogeniczny HSCT: 41 (22,9%) ▪ Autologiczny HSCT: 11 (6,1%) ▪ Ostra białaczka mieloblastyczna: 64 (35,8%) ▪ Ostra białaczka limfoblastyczna: 15 (8,4%) ▪ Inny hematologiczny rak: 21 (11,7%) ▪ Rak narządu litego: 2 (1,1%) ▪ Przeszczep narządu litego: 11 (6,1%) ▪ Inne choroby nienowotworowe: 14 (7,8%) | 90 (50,3%) | |
| AmB (N = 164) | 52,5 (12-75) | 101 (61,6%) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Allogeniczny HSCT: 34 (20,7%) ▪ Autologiczny HSCT: 8 (4,9%) ▪ Ostra białaczka mieloblastyczna: 63 (38,4%) ▪ Ostra białaczka limfoblastyczna: 12 (7,3%) ▪ Inny hematologiczny rak: 25 (15,2%) ▪ Rak narządu litego: 0 (0,0%) ▪ Przeszczep narządu litego: 6 (3,7%) ▪ Inne choroby nienowotworowe: 16 (9,8%) | ▪ 81 (49,4%) | |
| Wyjściowe różnice między grupami | Wyjściowe charakterystyki kliniczne i demograficzne były dobrze zbalansowane między grupami | | | | |
| Przeptyw chorych ^{^^} | Skryning | Randomizacja | Nie otrzymali zaplanowanego leczenia i zostali | Zostali wykluczeni z populacji mITT, z powodu | Populacja mITT |

Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

GCAS (publikacje *Herbrecht 2002*, *Herbrecht 2015*)

| | | | wykluczeni z analizy bez- pieczeństwa, n (%) | niepotwierdzonej diagnozy, n (%) | (analiza sku- teczności) |
|--------|--|-----|---|-------------------------------------|-----------------------------|
| VOR | 391 (w tym 252 pacien- tów przez protokół 150- 307 oraz 139 pacjentów przez protokół 150-602) | 197 | 3 (1,5%) | 50 (25,4%) | 144 (73,1%) |
| AmB | | 194 | 9 (4,6%) | 52 (26,8%) | 133 (68,6%) |
| Ogółem | | 391 | 12 (3,1%) | 102 (26,1%) | 277 (70,8%) |

Wyniki

Analiza skuteczności[^]:Ocena odpowiedzi na leczenie VOR vs AmB, n (%)

- Wszystkie przypadki inwazyjnej aspergilozy (N = 124 vs N = 113)
 - Na końcu leczenia (EOT):
 - Pozytywna odpowiedź: 97 (54,2%) vs 34 (20,7%)
 - Negatywna odpowiedź: 82 (45,8%) vs 130 (79,3%)
 - Różnica w odpowiedzi na leczenie: 33,5% (95% CI: 23,2%; 43,8%), p<0,0001
 - Odpowiedź w 12 tygodniu:
 - Pozytywna odpowiedź: 98 (54,7%) vs 49 (29,9%)
 - Negatywna odpowiedź: 81 (45,3%) vs 115 (70,1%)
 - Różnica w odpowiedzi na leczenie: 24,9% (95% CI: 14,4%; 35,4%), p<0,0001
- Przypadki prawdopodobnej i udowodnionej inwazyjnej aspergilozy (N =124 vs N = 113)
 - Na końcu leczenia (EOT):
 - Pozytywna odpowiedź: 63 (50,8%) vs 22 (19,5%)
 - Negatywna odpowiedź: 61 (49,2%) vs 91 (80,5%)
 - Różnica w odpowiedzi na leczenie: 31,3% (95% CI: 19,1%; 43,6%), p<0,0001
 - Odpowiedź w 12 tygodniu:
 - Pozytywna odpowiedź: 62 (50,0%) vs 29 (25,7%)
 - Negatywna odpowiedź: 62 (50,0%) vs 84 (74,3%)
 - Różnica w odpowiedzi na leczenie: 24,3% (95% CI: 11,9; 36,7%), p = 0,0002

Przeżycie całkowite VOR vs AmB:W 12 tygodniu:

- Pacjenci z możliwą, prawdopodobną lub udokumentowaną inwazyjną aspergilozą:
 - 73,7% vs 59,1%, p = 0,0028; HR = 0,57, (95% CI 0,39; 0,82)
- Pacjenci z prawdopodobną inwazyjną aspergilozą:
 - 73,0% vs 52,8%
- Pacjenci z udokumentowaną inwazyjną aspergilozą:
 - 62,9% vs 62,5%
- Pacjenci z prawdopodobną i udokumentowaną inwazyjną aspergilozą:
 - 70,2% vs 54,9%, p = 0,010, HR = 0,58, (95% CI: 0,38; 0,88)

Uwagi

- W związku z zmianami definicji w zakresie klasyfikacji inwazyjnej aspergilozy zaproponowanymi przez EORTC/MSG z 2008 r autorzy opublikowali aktualizację publikacji z 2002 r. - *Herbrecht 2015*, w której dostosowali kategorię zgodnie z definicją z 2008 r.
- Przedstawione w tabeli dane dotyczące charakterystyki pacjentów oraz analizy skuteczności pochodzą z publikacji *Herbrecht 2015*, natomiast przepływ pacjentów pochodzi z publikacji *Herbrecht 2002*

GCAS (publikacje *Herbrecht 2002*, *Herbrecht 2015*)

- Pozytywną odpowiedź na leczenie zdefiniowano jako: całkowitą odpowiedź lub częściową odpowiedź
- Negatywną odpowiedź na leczenie zdefiniowana jako: chorobę stabilną, progresję choroby lub nieokreśloną odpowiedź na leczenie
- W tabeli przedstawiono punkty końcowe ocena odpowiedzi na ryzyko oraz przeżycie całkowite, pominięto natomiast ocenę bezpieczeństwa

[^] Przedstawiono na podstawie publikacji Herbrecht 2015;

^{^^} Przedstawiono na podstawie publikacji Herbrecht 2002.

19.11.7 Badanie Leenders 1998

Tabela 129. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania GCAS.

| Leenders 1998 | | | |
|--|---|---------------------|-----------------------|
| Metodyka | | | |
| Rodzaj badania | Randomizowane, wieloośrodkowe niezaślepienie badanie kliniczne | | |
| Zaślepienie | brak | | |
| Skala Jadad | 3/5 (R2;B0;W1) | Klasyfikacja AOTMIT | IIA |
| Liczba ośrodków | wieloośrodkowe (Dania, Francja) | Sponsor | finansowanie z grantu |
| Okres obserwacji | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Nie podano szczegółowo, pacjentów obserwowano do końca leczenia (EOT) i dodatkowo przez 4 tygodnie po zakończeniu terapii; mediany czasu leczenia wyniosły 14,5 (zakres: 2-149) dni w grupie liposomalnej amfoterycyny B vs 16,5 (zakres: 4-76) dni dla pacjentów w grupie amfoterycyny B | | |
| Oszacowanie wielkości próby | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Oszacowano, że potrzeba przynajmniej 30 pacjentów w każdym z ramion, by z mocą statystyczną 90% wykazać wyższość terapii liposomalną amfoterycyną B nad standardową postacią tego leku, przy założeniu poziomu istotności 0,05 oraz przy założeniu, że różnica w częstości odpowiedzi na leczenie pomiędzy tymi terapiami wyniesie 40 punktów procentowych (po 14 dniach terapii) | | |
| Analiza statystyczna | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Analizy prowadzono w populacji ITT, przyjmując poziom istotności $p = 0,05$ ▪ Ocenę częstości odpowiedzi na leczenie wykonano metodą Kaplan-Meira, a różnice pomiędzy grupami oceniano testem log-rank | | |
| Punkty końcowe | <p>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Odpowiedź na leczenie <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Wskaźnik śmiertelności ▪ Wskaźnik poprawy klinicznej ▪ Odpowiedź mykologiczna ▪ Odsetek pacjentów potrzebujących redukcji dawki badanego leku ▪ Odsetek pacjentów z >100% wzrostem kreatyniny w surowicy krwi | | |
| Interwencja i komparatory | | | |
| <ul style="list-style-type: none"> ▪ Interwencja: Liposomalna amfoterycyna B (L-AmB) <ul style="list-style-type: none"> • L-AmB w dawce 5 mg/kg mc. na dobę podawana dożylnie. L-AmB podawana od razu w pełnej dawce, we wlewie trwającym > 45 min., bez konieczności zakładania wkłucia centralnego • Po 2 tygodniach, jeśli liczba neutrofilów wyniosła $>0,5 \times 10^9/l$ dawkę leku zredukowano do 3 mg/kg mc. na dobę (w przeciwnym razie pełną dawkę podawano do czasu gdy liczba neutrofilów pozostawała poniżej wyznaczonej granicy) | | | |

Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

Leenders 1998

- Komparator: Deoksycholan amfoterycyny B (AmB)
 - AmB w dawce 1,0-1,5 mg/kg mc. 1x dziennie podawana dożylnie
 - W przypadku nietolerancji leczenia lub braku odpowiedzi leczenie mogło zostać zmienione na inną licencjonowaną terapię przeciwgrzybiczą i kontynuowane bez wykluczenia pacjenta z analizy

| Populacja | | | | |
|----------------------------------|--|---|---|--|
| Kryteria włączenia | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Do wstępnej kwalifikacji, po wyrażeniu zgody, włączano pacjentów z ciężką neutropenią (granulocyty neutrofilowe $< 0,5 \times 10^9$) lub które zgłosiły się w ciągu 14 dni od ustąpienia ciężkiej neutropenii, z nieleczonej udokumentowanym (z ang. <i>documented</i>) lub wysoce podejrzanym (z ang. <i>highly suspected</i>) inwazyjnym zakażeniem grzybiczym ▪ Kryteria wstępnej kwalifikacji: <ul style="list-style-type: none"> • Dodatni posiew grzybiczy lub badania histologicznego z krwi lub próbki tkanki głębokiej • Dodatni posiew grzybiczy lub strzępki grzybów widoczne w badaniu mikroskopowym próbki z płwociny lub płynu z popłuczyn oskrzelowo-pęcherzykowych (BAL) wraz z nieprawidłowościami w obrazie RTG klatki piersiowej odpowiadającymi infekcji płuc • Gorączka niereagująca na antybiotyki o szerokim spektrum działania oraz nieprawidłowościami w obrazie RTG klatki piersiowej sugerujące aspergilozę płuc ▪ U każdego pacjenta z podejrzeniem aspergilozy płuc przed rozpoczęciem leczenia konieczne było wykonanie BAL w celu potwierdzenia zakażenia grzybiczego i wykluczenia innej etiologii. W ciągu pierwszych 18 miesięcy badania włączano (z ang. <i>definitely enrolled</i>) tylko pacjentów z zakażeniem grzybiczym, udokumentowanym w ciągu 7 dni od włączenia do badania. Po tym czasie pacjenci z podejrzeniem aspergilozy płucnej również kwalifikowali się do włączenia (z ang. <i>definite enrolment</i>) pod warunkiem, że nie ustalono innej etiologii zakażenia. Protokół wymagał, aby wstępnie włączeni pacjenci, którzy nie spełnili kryteriów ostatecznego włączenia (z ang. <i>definite enrolment</i>), zostali zastąpieni nowymi pacjentami. Wszyscy nowowłączeni pacjenci zostali uwzględnieni w ocenie toksyczności ▪ Wiek ≥ 16 lat ▪ Protokół badania został zrewidowany i zatwierdzony przez komisje etyki wszystkich uczestniczących ośrodków holenderskich oraz przez komisję etyki francuskiego ośrodka zgodnie z regulacjami francuskimi | | | |
| | Kryteria wykluczenia | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Nie przedstawiono | | |
| Charakterystyka populacji | Mediana wieku (zakres) [lata] | Liczba kobiet, n (%) | udokumentowane zakażenie grzybem z gatunku <i>Aspergillus fumigatus</i> , n (%) | Podjęrzewana aspergiloza płucna, n (%) |
| L-AmB (N = 32) | 52,5 (18-74) | 26 (81,3%) | 7 (21,9%) | 18 (56,3%) |
| AmB (N = 34) | 48 (20-68) | 24 (70,6%) | 4 (11,8%) [^] | 22 (64,7%) [^] |
| Wyjściowe różnice między grupami | Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy charakterystykami wyjściowymi analizowanych grup | | | |
| Przeptyw chorych | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Wstępna ocena: pomiędzy styczniem 1992 oraz styczniem 1996, 106 chorych z potwierdzoną lub podejrzaną inwazyjną infekcją grzybiczą zostało wstępnie zakwalifikowanych do badania – wśród tych pacjentów oceniono bezpieczeństwo analizowanych terapii; ▪ Wykluczenie na etapie wstępnej oceny: 40/106 (37,7%): 18 pacjentów zostało wykluczonych w ciągu pierwszych 18 miesięcy, z uwagi na brak obecności grzybów w posiewie w ciągu 7 dni. Po zweryfikowaniu protokołu badania w 18 miesiącu, wykluczono kolejnych 22 pacjentów: u 15 zidentyfikowano inne niż zakażenie grzybicze przyczyny obserwowanych objawów, u 4 nie udało się udokumentować inwazyjnej choroby grzybiczej, u 1 wcześniejszego leczenia itraconazolem, oraz braku wcześniejszych posiewów u kolejnego pacjenta. Kolejny chorych został wykluczony pomimo dodatniego wyniku badania, z uwagi na możliwość zanieczyszczenia posiewu laboratoryjnego. | | | |

Cresemba® (izawukonazol)

w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane

Leenders 1998

- **Randomizacja:** 32 chorych do grupy L-AmB, oraz 34 do grupy AmB. Nie podano by chorzy po randomizacji byli wykluczani z badania, a ocenę skuteczności klinicznej przeprowadzono wśród wszystkich chorych poddanych randomizacji (n = 66).

Wyniki**Analiza skuteczności:****L-AmB vs AmB (N = 32 vs N = 34)**

- Ocena odpowiedzi na leczenie
 - w 14 dniu – wszyscy pacjenci, p = 0,03:
 - Całkowita odpowiedź: 5 (15,6%) vs 2 (5,9%)
 - Częściowa odpowiedź: 10 (31,3%) vs 6 (17,6%)
 - Niepowodzenie (z.ang. *failure*): 15 (46,9%) vs 25 (73,5%)
 - Brak możliwości oceny^{^^}: 2 (6,3%) vs 1 (2,9%)
 - – na końcu leczenia (EOT)- wszyscy pacjenci:
 - Całkowita odpowiedź: 14 (43,8%) vs 6 (17,6%), p = 0,09⁺
 - Częściowa odpowiedź: 7 (21,9%) vs 13 (38,2%)
 - Niepowodzenie (z.ang. *failure*): 11 (34,4%) vs 15 (44,1%)
 - Brak możliwości oceny^{^^}: 0 (0,0%) vs 0 (0,0%)
- Wskaźnik śmiertelności – wszyscy pacjenci: 7 (21,9%) vs 13 (38,2%), p = 0,19⁺⁺

Uwagi

- Przedstawiono wyniki jedynie dla tych punktów końcowych, które zostały uwzględnione w porównaniu pośrednim

[^] 2 pacjentów (po 1 w każdym z ramion) było zakażonych więcej niż 1 gatunkiem grzyba;

^{^^} Brak możliwości oceny odpowiedzi na leczenie wynikał z braku RTG klatki piersiowej u 2 pacjentów lub z braku odnotowania objawów lub symptomów;

⁺ wartość p obliczona dla odsetka pacjentów z całkowitą odpowiedzią;

⁺⁺ wartość p skorygowana ze względu na stadium rozwoju nowotworu

Wkład autorów w opracowanie raportu

| Autorzy | Udział w opracowaniu raportu |
|----------------|---|
| [REDAKCYJA] | redakcja naukowa, bieżące konsultacje, strategia wyszukiwania, projekt metodologiczny, wnioski, ocena jakości i ostateczna weryfikacja raportu |
| [OCENA] | ocena jakości raportu, korekta i formatowanie tekstu |
| [PRZEGLĄD] | przegląd systematyczny, opis wyszukiwania badań pierwotnych, ograniczenia, korekta i formatowanie tekstu |
| [PRZEGLĄD] | przegląd systematyczny, opis badania <i>SECURE</i> (metodyka, skuteczność, bezpieczeństwo, wyniki, charakterystyka badania), ograniczenia, dyskusja, wnioski, korekta i formatowanie tekstu |
| [OPIS] | opis badań wtórnych, opis badania <i>VITAL</i> (metodyka, skuteczność, bezpieczeństwo, wyniki, charakterystyka badania), ograniczenia, opis dodatkowego bezpieczeństwa na podstawie EMA, FDA oraz URPL, korekta i formatowanie tekstu |
| [OPIS] | opis rozdziału analizy w podgrupach wg umiejscowienia IFD (populacje <i>pooled</i>), opis podrozdziału z opisem wyników subpopulacji badania <i>VITAL</i> : IA z uszkodzeniem nerek (Perfect 2018 + rejestr), opis rozdziałów mukormykoza (<i>VITAL</i>) i mieszane IFD (<i>VITAL</i>) |
| [WYSZUKIWANIE] | wyszukiwanie badań w toku, opis dodatkowego bezpieczeństwa na podstawie EMA, FDA oraz URPL, |
| [OPIS] | opis badań prowadzonych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej (metodyka, skuteczność, charakterystyka badań, wyniki, tabela końcowa) |
| [PRZEGLĄD] | przegląd doniesień konferencyjnych, wyszukiwanie badań w toku, opis badań prowadzonych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej (bezpieczeństwo), ograniczenia |
| [KONSULTACJE] | bieżące konsultacje statystyczne |

Spis Tabel

| | |
|---|----|
| Tabela 1. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed..... | 31 |
| Tabela 2. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier..... | 32 |
| Tabela 3. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane..... | 33 |
| Tabela 4. Kryteria PICOS..... | 33 |
| Tabela 5. Ocena jakości metodologicznej przeglądów systematycznych (podsumowanie pytań uznanych za kluczowe)..... | 41 |
| Tabela 6. Charakterystyka przeglądów systematycznych uwzględnionych w ocenie stosowania izawukonazolu w terapii chorych z inwazyjną aspergilozą lub mukormykozą..... | 43 |
| Tabela 7. Charakterystyka metodyki badania <i>SECURE</i> | 62 |
| Tabela 8. Przepływ pacjentów w badaniu <i>SECURE</i> | 63 |
| Tabela 9. Podsumowanie oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego dla wybranych punktów końcowych badania <i>SECURE</i> | 66 |
| Tabela 10. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania <i>SECURE</i> | 67 |
| Tabela 11. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób włączonych do badania <i>SECURE</i> , populacja ITT..... | 69 |
| Tabela 12. Charakterystyka mykologiczna pacjentów uwzględnionych w populacji mITT, badanie <i>SECURE</i> | 71 |
| Tabela 13. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób włączonych do badania <i>SECURE</i> , populacja mITT oraz chorzy z możliwą inwazyjną chorobą grzybiczą..... | 73 |
| Tabela 14. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób włączonych do badania <i>SECURE</i> , chorzy z allo-HSCT i bez allo-HSCT..... | 74 |
| Tabela 15. Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane w ramach próby <i>SECURE</i> | 75 |
| Tabela 16. Definicje punktów końcowych oceny skuteczności klinicznej uwzględnionych w badaniu <i>SECURE</i> | 76 |
| Tabela 17. Śmiertelność całkowita, badanie <i>SECURE</i> | 77 |
| Tabela 18. Ocena odpowiedzi na leczenie w danym czasie, populacja mITT i populacja pacjentów z możliwą inwazyjną chorobą grzybiczą, badanie <i>SECURE</i> | 79 |
| Tabela 19. Analiza wyników skuteczności w podgrupie pacjentów z wyjściową neutropenią, która ustąpiła lub nie w danym punkcie czasowym, badanie <i>SECURE</i> | 83 |
| Tabela 20. Ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych odnotowanych w ramach badania <i>SECURE</i> | 86 |
| Tabela 21. Ryzyko wystąpienia poszczególnych kategorii TEAEs w podgrupach wyróżnionych ze względu na stopień uszkodzenia nerek, badanie <i>SECURE</i> | 87 |
| Tabela 22. Ryzyko wystąpienia AEs w poszczególnych kategoriach MedDRA, badanie <i>SECURE</i> | 88 |

| | |
|---|-----|
| Tabela 23. Ryzyko wystąpienia poszczególnych AEs (przedstawiono AEs występujące z częstością $\geq 5\%$ w jednej z rozpatrywanych grup), badanie <i>SECURE</i> | 90 |
| Tabela 24. Ocena odpowiedzi na leczenie w danym czasie, populacja mITT, badanie <i>SECURE</i> | 93 |
| Tabela 25. Analiza bezpieczeństwa w populacji mITT i w populacji z możliwą inwazyjną chorobą grzybiczą, badanie <i>SECURE</i> | 95 |
| Tabela 26. Ocena zaburzeń wątroby i dróg żółciowych – u pacjentów z lub bez allo-HSCT, badanie <i>SECURE</i> | 97 |
| Tabela 27. Metodyka badania <i>VITAL</i> , oceniającego skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo izawukonazolu – analiza w populacji chorych z IA i uszkodzeniem nerek. | 101 |
| Tabela 28. Przepływ pacjentów w badaniu <i>VITAL</i> – cała populacja badania. | 102 |
| Tabela 29. Przepływ pacjentów w badaniu <i>VITAL</i> – analiza w populacji pacjentów z IA i uszkodzeniem nerek. . | 103 |
| Tabela 30. Kryteria selekcji pacjentów do badania <i>VITAL</i> | 105 |
| Tabela 31. Wyjściowe charakterystyki kliniczne i demograficzne chorych włączonych do badania <i>VITAL</i> – analiza w populacji pacjentów z IA i uszkodzeniem nerek. | 107 |
| Tabela 32. Opis interwencji w badaniu <i>VITAL</i> – analiza w populacji pacjentów z IA i uszkodzeniem nerek. | 108 |
| Tabela 33. Definicje punktów końcowych skuteczności klinicznej uwzględnionych w badaniu <i>VITAL</i> | 109 |
| Tabela 34. Śmiertelność całkowita do dnia 42. i 84. [n (%)], ISA, badanie <i>VITAL</i> – analiza w populacji pacjentów z IA i uszkodzeniem nerek..... | 110 |
| Tabela 35. Powodzenie leczenia i poszczególne kategorie odpowiedzi na leczenie, ISA, badanie <i>VITAL</i> – analiza w populacji pacjentów z IA i uszkodzeniem nerek. | 111 |
| Tabela 36. Powodzenie leczenia w ocenie DRG i INV – komponenty odpowiedzi, ISA, badanie <i>VITAL</i> – analiza w populacji pacjentów z IA i uszkodzeniem nerek. | 112 |
| Tabela 37. Ocena bezpieczeństwa –TEAEs, ISA, badanie <i>VITAL</i> – analiza w populacji pacjentów z IA i uszkodzeniem nerek (N = 24)..... | 114 |
| Tabela 38. Metodyka badania <i>VITAL</i> , oceniającego skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo izawukonazolu – analiza w populacji chorych z mukormykozą. | 115 |
| Tabela 39. Przepływ pacjentów w badaniu <i>VITAL</i> – analiza w populacji chorych z mukormykozą. | 116 |
| Tabela 40. Wyjściowe charakterystyki kliniczne i demograficzne chorych włączonych do badania <i>VITAL</i> – analiza w populacji chorych z mukormykozą. | 119 |
| Tabela 41. Wyjściowe charakterystyki kliniczne i demograficzne osób uwzględnionych w analizie kliniczno-kontrolnej z badania <i>VITAL</i> – analiza w populacji chorych z mukormykozą, podgrupa pacjentów leczonych w I linii. | 121 |
| Tabela 42. Opis interwencji w badaniu <i>VITAL</i> – analiza w populacji chorych z mukormykozą. | 124 |
| Tabela 43. Śmiertelność całkowita do dnia 42. i 84. [n (%)], ISA, badanie <i>VITAL</i> – analiza w populacji chorych z mukormykozą. | 125 |

| | |
|--|-----|
| Tabela 44. Śmiertelność całkowita do dnia 42., ISA vs AmB, analiza kliniczno-kontrolna z dopasowaniem w badaniu <i>VITAL</i> – analiza w populacji chorych z mukormykozą, podgrupa chorych leczonych w I linii..... | 126 |
| Tabela 45. Powodzenie leczenia i poszczególne kategorie odpowiedzi na leczenie, ISA, badanie <i>VITAL</i> – analiza w populacji chorych z mukormykozą. | 127 |
| Tabela 46. Powodzenie leczenia w ocenie DRC i INV – komponenty odpowiedzi, ISA, badanie <i>VITAL</i> – analiza w populacji chorych z mukormykozą. | 129 |
| Tabela 47. Ocena bezpieczeństwa –TEAEs, które wystąpiły u $\geq 10\%$ pacjentów, ISA, badanie <i>VITAL</i> – analiza w populacji chorych z mukormykozą. | 131 |
| Tabela 48. Ocena bezpieczeństwa – ciężkie TEAEs, ISA, badanie <i>VITAL</i> – analiza w populacji chorych z mukormykozą..... | 132 |
| Tabela 49. Ocena bezpieczeństwa: kategorie zmian w QTcF względem wartości wyjściowej, oceniane w oparciu o skrajny wynik z centralnego odprowadzenia w 12-odprowadzeniowym EKG, ocena centralna; ISA; badanie <i>VITAL</i> – analiza w całej populacji badania (N = 135 [^]). | 135 |
| Tabela 50. Metodyka badania <i>VITAL</i> , oceniającego skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo izawukonazolu – analiza w populacji chorych z mieszanymi IFD z udziałem aspergilozy i/lub mukormykozy. | 137 |
| Tabela 51. Wyjściowe charakterystyki kliniczne i demograficzne chorych włączonych do badania <i>VITAL</i> – analiza w populacji chorych z mieszanymi IFD z udziałem aspergilozy i/lub mukormykozy. | 139 |
| Tabela 52. Śmiertelność całkowita do dnia 42. i 84. [n (%)], ISA, badanie <i>VITAL</i> – analiza w populacji chorych z mieszanymi IFD z udziałem aspergilozy i/lub mukormykozy. | 141 |
| Tabela 53. Powodzenie leczenia i poszczególne kategorie odpowiedzi na leczenie, ISA, badanie <i>VITAL</i> – analiza w populacji chorych z mieszanymi IFD z udziałem aspergilozy i/lub mukormykozy. | 142 |
| Tabela 54. Powodzenie leczenia w ocenie DRC i INV – komponenty odpowiedzi, ISA, badanie <i>VITAL</i> – analiza w populacji chorych z mieszanymi IFD z udziałem aspergilozy i/lub mukormykozy. | 143 |
| Tabela 55. Ocena bezpieczeństwa –TEAEs, ISA, badanie <i>VITAL</i> – analiza w populacji chorych z mieszanymi IFD z udziałem aspergilozy i/lub mukormykozy. | 144 |
| Tabela 56. Metodyka badania <i>Durand 2021</i> , oceniającego skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo izawukonazolu w populacji chorych z inwazyjną grzybicą zatok przynosowych. | 146 |
| Tabela 57. Wyjściowe charakterystyki kliniczne i demograficzne chorych włączonych do badania <i>Durand 2021</i> – chorzy z inwazyjną grzybicą zatok przynosowych. | 148 |
| Tabela 58. Opis interwencji w badaniu <i>Durand 2021</i> – chorzy z inwazyjną grzybicą zatok przynosowych. | 150 |
| Tabela 59. Przeżycie całkowite do dnia 42. i 84., ISA, badanie <i>Durand 2021</i> – chorzy z inwazyjną grzybicą zatok przynosowych. | 151 |
| Tabela 60. Powodzenie leczenia, poszczególne kategorie i komponenty odpowiedzi na leczenie, ISA, badanie <i>Durand 2021</i> – chorzy z inwazyjną grzybicą zatok przynosowych..... | 154 |

| | |
|--|-----|
| Tabela 61. Metodyka badania <i>Schwartz 2020</i> , oceniającego skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo izawukonazolu w populacji chorych z CNS IFD. | 156 |
| Tabela 62. Wyjściowe charakterystyki kliniczne i demograficzne chorych włączonych do badania <i>Schwartz 2020</i> – chorzy z CNS IFD. | 158 |
| Tabela 63. Przeżycie całkowite do dnia 42. i 84., ISA, badanie <i>Schwartz 2020</i> – chorzy z CNS IFD. | 161 |
| Tabela 64. Powodzenie leczenia, poszczególne kategorie i komponenty odpowiedzi na leczenie, ISA, badanie <i>Schwartz 2020</i> – chorzy z CNS IFD (N = 36). | 163 |
| Tabela 65. Badania RCT włączone do metaanalizy sieciowej; chorzy z inwazyjną chorobą grzybiczą. | 165 |
| Tabela 66. Charakterystyka metodyki badań RCT włączonych do metaanalizy sieciowej; chorzy z inwazyjną chorobą grzybiczą. | 166 |
| Tabela 67. Informacje o przepływie pacjentów w badaniach uwzględnionych w metaanalizie sieciowej; chorzy z inwazyjną chorobą grzybiczą. | 167 |
| Tabela 68. Czynniki stratyfikacji uwzględnione podczas randomizacji w badaniach uwzględnionych w metaanalizie sieciowej; chorzy z inwazyjną chorobą grzybiczą. | 169 |
| Tabela 69. Podsumowanie oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniach <i>GCAS i Leenders 1998</i> według skali ROB2. | 169 |
| Tabela 70. Kryteria włączenia i wykluczenia w badaniach włączonych do metaanalizy sieciowej; chorzy z inwazyjną chorobą grzybiczą. | 173 |
| Tabela 71. Interwencje porównywane w badaniach włączonych do metaanalizy sieciowej; chorzy z inwazyjną chorobą grzybiczą: schemat i dawkowanie poszczególnych terapii uwzględnionych w metaanalizie sieciowej. | 186 |
| Tabela 72. Punkty końcowe uwzględnione w porównaniu pośrednim wraz z ich definicją w poszczególnych badaniach. | 190 |
| Tabela 73. Zestawienie ocenianych punktów końcowych, wykorzystanego modelu oraz wprowadzanych danych wyjściowych. | 193 |
| Tabela 74. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim – zgon z jakiegokolwiek przyczyny, analiza podstawowa. | 195 |
| Tabela 75. Wyniki porównania pośredniego – zgon z jakiegokolwiek przyczyny, analiza podstawowa. | 196 |
| Tabela 76. Ranking interwencji ocenianych w ramach porównania pośredniego – zgon z jakiegokolwiek przyczyny, analiza podstawowa; model efektów stałych (<i>fixed</i>). | 197 |
| Tabela 77. Wzajemna efektywność terapii uwzględnionych w porównaniu pośrednim, uszeregowana według rankingu skuteczności – zgon z jakiegokolwiek przyczyny, analiza podstawowa; model efektów stałych (<i>fixed</i>); dane jako średnie OR (95% CrI). | 198 |
| Tabela 78. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim – zgon z jakiegokolwiek przyczyny, analiza wrażliwości 1. | 198 |
| Tabela 79. Wyniki porównania pośredniego – zgon z jakiegokolwiek przyczyny, analiza wrażliwości 1. | 198 |

| | |
|--|-----|
| Tabela 80. Ranking interwencji ocenianych w ramach porównania pośredniego – zgon z jakiegokolwiek przyczyny, analiza wrażliwości 1; model efektów losowych (<i>random</i>)..... | 199 |
| Tabela 81. Wzajemna efektywność terapii uwzględnionych w porównaniu pośrednim, uszeregowana według rankingu skuteczności – zgon z jakiegokolwiek przyczyny, analiza wrażliwości; model efektów losowych (<i>random</i>); dane jako średnie OR (95% CrI). | 200 |
| Tabela 82. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim – zgon z jakiegokolwiek przyczyny, analiza wrażliwości 2..... | 201 |
| Tabela 83. Wyniki porównania pośredniego – zgon z jakiegokolwiek przyczyny, analiza wrażliwości 2..... | 201 |
| Tabela 84. Ranking interwencji ocenianych w ramach porównania pośredniego – zgon z jakiegokolwiek przyczyny, analiza wrażliwości 2; model efektów stałych (<i>fixed</i>)..... | 202 |
| Tabela 85. Wzajemna efektywność terapii uwzględnionych w porównaniu pośrednim, uszeregowana według rankingu skuteczności – zgon z jakiegokolwiek przyczyny, analiza wrażliwości 2; model efektów stałych (<i>fixed</i>), dane jako średnie OR (95% CrI)..... | 203 |
| Tabela 86. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim – ocena odpowiedzi na leczenie. | 204 |
| Tabela 87. Wyniki porównania pośredniego – ocena odpowiedzi na leczenie..... | 204 |
| Tabela 88. Ranking interwencji ocenianych w ramach porównania pośredniego – ocena odpowiedzi na leczenie; model efektów stałych (<i>fixed</i>)..... | 205 |
| Tabela 89. Wzajemna efektywność terapii uwzględnionych w porównaniu pośrednim, uszeregowana według rankingu skuteczności – ocena odpowiedzi na leczenie; model efektów stałych (<i>fixed</i>), dane jako średnie OR (95% CrI). | 206 |
| Tabela 90. Charakterystyka metodyki badań obserwacyjnych włączonych do analizy klinicznej. | 207 |
| Tabela 91. Kryteria selekcji pacjentów do badań <i>Cheng 2020</i> , <i>Stull 2019</i> i <i>Zurl 2020</i> | 209 |
| Tabela 92. Wyjściowa charakterystyka chorych włączonych do badań <i>Cheng 2020</i> , <i>Stull 2019</i> i <i>Zurl 2020</i> (<i>Cheng 2020</i> , <i>Stull 2019</i> , <i>Zurl 2020</i>)..... | 210 |
| Tabela 93. Charakterystyka interwencji stosowanych w badaniach obserwacyjnych włączonych do analizy klinicznej..... | 215 |
| Tabela 94 Śmiertelność ogółem, ISA vs VOR (<i>Cheng 2020</i> , <i>Stull 2019</i> , <i>Zurl 2020</i>). | 217 |
| Tabela 95 Śmiertelność ogółem, ISA vs AmB (<i>Stull 2019</i>). | 217 |
| Tabela 96 Częstość zgonów w ciągu 6 i 12 tygodni w subpopulacji pacjentów, która ukończyła leczenie pierwotnie zastosowanym preparatem w badaniu <i>Cheng 2020</i> ; ISA vs VOR (<i>Cheng 2020</i>). | 218 |
| Tabela 97 Częstość powodzenia terapii wg kryteriów EORTC w ciągu 6 i 12 tygodni; ISA vs VOR (<i>Cheng 2020</i>). .. | 219 |
| Tabela 98 Częstość powodzenia terapii wg kryteriów EORTC w ciągu 6 i 12 tygodni w subpopulacji pacjentów, która ukończyła leczenie pierwotnie zastosowanym preparatem; ISA vs VOR (<i>Cheng 2020</i>). | 219 |
| Tabela 99 Długość pierwotnej hospitalizacji, częstość użycia wentylacji mechanicznej oraz częstość przyjęć do oddziału intensywnej terapii podczas pierwotnej hospitalizacji w badaniu <i>Stull 2019</i> ; ISA vs VOR (<i>Stull 2019</i>). . | 220 |

| | |
|--|-----|
| Tabela 100. AEs prowadzące do zakończenia przypisanego leczenia, <i>Cheng 2020</i> | 221 |
| Tabela 101. Zdarzenia redukcji dawki lub przerwanie przypisanego leczenia, <i>Stull 2019</i> | 222 |
| Tabela 102. Podsumowanie działań niepożądanych zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA oraz częstości występowania (<i>ChPL Cresemba 2021</i>)..... | 224 |
| Tabela 103. Badania w toku oceniające izawukonazol..... | 230 |
| Tabela 104. Szczegółowe wyniki oceny ROB2 dla oceny częstości zgonów w czasie do 42 dnia leczenia w populacji ITT badania <i>SECURE</i> | 260 |
| Tabela 105. Szczegółowe wyniki oceny ROB2 dla oceny ogólnej odpowiedzi na leczenie w populacji mITT badania <i>SECURE</i> | 262 |
| Tabela 106. Wyniki oceny ROB2 badania <i>GCAS</i> | 265 |
| Tabela 107. Wyniki oceny ROB2 badania <i>Leenders 1998</i> | 267 |
| Tabela 108. Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia ROB 2..... | 270 |
| Tabela 109. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji w narzędziu ROB 2..... | 272 |
| Tabela 110. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu przydzielenia do interwencji w narzędziu ROB 2..... | 272 |
| Tabela 111. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu stosowania interwencji w narzędziu ROB 2..... | 273 |
| Tabela 112. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla punktu końcowego w narzędziu ROB 2..... | 273 |
| Tabela 113. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego w narzędziu ROB 2..... | 274 |
| Tabela 114. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z selekcji raportowanego wyniku w narzędziu ROB 2..... | 274 |
| Tabela 115. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad..... | 274 |
| Tabela 116. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE..... | 275 |
| Tabela 117. Skala NOS dla oceny badań kohortowych (za <i>Niewada 2011</i>)..... | 276 |
| Tabela 118. Skala NOS dla oceny badań kliniczno-kontrolnych (za <i>Niewada 2011</i>)..... | 278 |
| Tabela 119. Kwestionariusz narzędzia AMSTAR 2 (<i>Shea 2017</i>)..... | 281 |
| Tabela 120. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed..... | 297 |
| Tabela 121. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier..... | 298 |
| Tabela 122. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane..... | 298 |
| Tabela 123. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>SECURE</i> | 300 |

| | |
|--|-----|
| Tabela 124. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania VITAL. | 307 |
| Tabela 125. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania Cheng 2020. | 314 |
| Tabela 126. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania Stull 2019. | 316 |
| Tabela 127. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania Zurl 2020. | 319 |
| Tabela 128. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania GCAS. | 322 |
| Tabela 129. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania GCAS. | 326 |

Spis Wykresów

| | |
|---|-----|
| Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych..... | 61 |
| Wykres 2. Podsumowanie ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniu SECURE..... | 67 |
| Wykres 3. Podsumowanie ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniu SECURE..... | 172 |
| Wykres 4. Podsumowanie oceny jakości badania GCAS według skali ROB2..... | 172 |
| Wykres 5. Podsumowanie oceny jakości badania Leenders 1998 według skali ROB2..... | 173 |
| Wykres 6. Liczba ocenianych pacjentów w badaniach włączonych do metaanalizy sieciowej; chorzy z inwazyjną chorobą grzybiczą..... | 180 |
| Wykres 7. Odsetek mężczyzn wśród pacjentów w badaniach włączonych do metaanalizy sieciowej; chorzy z inwazyjną chorobą grzybiczą..... | 180 |
| Wykres 8. Mediana wieku wśród pacjentów w badaniach włączonych do metaanalizy sieciowej; chorzy z inwazyjną chorobą grzybiczą..... | 181 |
| Wykres 9. Porównywanie populacji w badaniach włączonych w badaniach włączonych do metaanalizy sieciowej; chorzy z inwazyjną chorobą grzybiczą: umiejscowienie zakażenia..... | 185 |
| Wykres 10. Porównywanie populacji w badaniach włączonych w badaniach włączonych do metaanalizy sieciowej; chorzy z inwazyjną chorobą grzybiczą: główna choroba współistniejąca..... | 186 |
| Wykres 11. Sieć zależności pomiędzy interwencjami ocenianymi w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim..... | 195 |
| Wykres 12. Wyniki porównania pośredniego – zgon z jakiegokolwiek przyczyny, analiza podstawowa – model efektów stałych (<i>fixed</i>)..... | 196 |
| Wykres 13. Ranking interwencji ocenianych w ramach porównania pośredniego – zgon z jakiegokolwiek przyczyny, analiza podstawowa; model efektów stałych (<i>fixed</i>)..... | 197 |
| Wykres 14. Wyniki porównania pośredniego – zgon z jakiegokolwiek przyczyny, analiza wrażliwości 1; model efektów losowych (<i>random</i>)..... | 199 |
| Wykres 15. Ranking interwencji ocenianych w ramach porównania pośredniego – zgon z jakiegokolwiek przyczyny, analiza wrażliwości 1; model efektów losowych (<i>random</i>)..... | 200 |
| Wykres 16. Wyniki porównania pośredniego – zgon z jakiegokolwiek przyczyny, analiza wrażliwości 2; model efektów stałych (<i>fixed</i>)..... | 202 |
| Wykres 17. Ranking interwencji ocenianych w ramach porównania pośredniego – zgon z jakiegokolwiek przyczyny, analiza wrażliwości 2; model efektów stałych (<i>fixed</i>)..... | 203 |
| Wykres 18. Wyniki porównania pośredniego – ocena odpowiedzi na leczenie; model efektów stałych (<i>fixed</i>)..... | 204 |
| Wykres 19. Ranking interwencji ocenianych w ramach porównania pośredniego – ocena odpowiedzi na leczenie; model efektów stałych (<i>fixed</i>)..... | 205 |

Piśmiennictwo

- Andes 2014** Andes D GM, Kovanda L, Huang W, et al. Outcomes by minimum inhibitory concentrations from isavuconazole phase 3 trial of invasive aspergillosis (SECURE). Pharmacodynamics of isavuconazole for invasive pulmonary aspergillosis Poster [M-1761]. 54th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy(ICAAC). American Society for Microbiology; 2014, Washington
- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016. Dostępne online pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta-2/>
- APD Cresemba 2021** Analiza Problemu Decyzyjnego. Cresemba (izawukonazol) w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane oraz mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane. Aestimo s.c. Kraków, 2021.
- Bradburn 2007** Bradburn MJ, Deeks JJ, Berlin JA, Russell Localio A. Much ado about nothing: a comparison of the performance of meta-analytical methods with rare events. *Stat Med.* 2007;26(1):53-77.
- CADTH 2019** CADTH COMMON DRUG REVIEW. Clinical Review Report. ISAVUCONAZOLE (CRESEMBA). Indication: Invasive aspergillosis and invasive mucormycosis. 2019. Dostępne on-line pod adresem: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/clinical/sr0586-cresemba-clinical-review-report.pdf>. Data ostatniego dostępu 25.11.2020
- Cheng 2020** Cheng MP, Orejas JL, Arbona-Haddad E, Bold TD, Solomon IH, Chen K, Pandit A, Kuszto AE, Cummins KC, Liakos A, Marty FM, Koo S, Hammond SP. Use of triazoles for the treatment of invasive aspergillosis: A three-year cohort analysis. *Mycoses* 2020; 63(1):58-64
- Chitasombat 2015** Chitasombat MN, Kontoyiannis DP. The 'cephalosporin era' of triazole therapy: isavuconazole, a welcomed newcomer for the treatment of invasive fungal infections. *Expert Opin Pharmacother* 2015; 16(10):1543-1558
- ChPL Cresemba 2021** Charakterystyka produktu leczniczego Cresemba - EMEA/H/C/002734 - II/0030 z dnia 09.06.2021 r. Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/cresemba>
Data ostatniego dostępu: 13.07.2021 r.
- Cook 1997** Cook D.J., Mulrow CD, Haynes RB. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. *Ann Intern Med.* 1997, 126, 5: 376-80.
- Cornely 2014** Cornely A, Rahav G, Maher R, et al. Outcomes in patients with invasive mold disease caused by *Fusarium* or *Scedosporium* spp. treated with isavuconazole: Experience from the VITAL and SECURE trials Poster [M-1760]. 54th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy(ICAAC). American Society for Microbiology; 2014, Washington
- Cornely 2018** Cornely OA, Mullane KM, Ostrosky-Zeichner L, et al. Isavuconazole for treatment of rare invasive fungal diseases. *Mycoses.* 2018;61(8):518-533
- De Pauw 2008** De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 1813–21.
- Dias 2016** Dias S, Welton N, Sutton A, Ades A. NICE DSU Technical Support Document 2: A Generalised Linear Modelling Framework for Pairwise and Network Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) 2012 Apr Available from:

- <http://www.nicesu.org.uk/TSD2%20General%20meta%20analysis%20corrected%20Mar2013.pdf>. Published online January 1, 2011, last updated: September 2016.
- Durand 2021** Durand ML, Kitt TM, Song Y, Marty FM. Isavuconazole treatment of invasive fungal sinusitis: a post hoc analysis of the SECURE and VITAL trials. *Clin Infect Dis* 2021;73(6):e1380-e1383.
- EMA 2014a** European Medicines Agency (EMA). Committee for Orphan Medicinal Products. Public summary of opinion on orphan designation: Isavuconazonium sulfate for the treatment of mucormycosis. EMA/COMP/230820/2014, 2 July 2014. Dostęp online: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu03141276>
Data ostatniego dostępu: 28.05.2021
- EMA 2014b** European Medicines Agency (EMA). Committee for Orphan Medicinal Products. Public summary of opinion on orphan designation: Isavuconazonium sulfate for the treatment of invasive aspergillosis. EMA/COMP/306060/2014, 11 July 2014. Dostęp online: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3141284>
Data ostatniego dostępu: 28.05.2021
- EMA 2015a** European Medicines Agency (EMA). Committee for Orphan Medicinal Products. Recommendation for maintenance of orphan designation at the time of marketing authorisation: Cresemba (isavuconazole) for the treatment of mucormycosis. EMA/582963/2015, 5 November 2015. Dostęp online: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-review/recommendation-maintenance-orphan-designation-time-marketing-authorisation-cresemba-isavuconazole_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 28.05.2021
- EMA 2015b** European Medicines Agency (EMA). Committee for Orphan Medicinal Products. Recommendation for maintenance of orphan designation at the time of marketing authorisation: Cresemba (isavuconazole) for the treatment of invasive aspergillosis. EMA/582962/2015, 5 November 2015. Dostęp online: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-review/recommendation-maintenance-orphan-designation-time-marketing-authorisation-cresemba-isavuconazole_en-0.pdf
Data ostatniego dostępu: 28.05.2021
- EMA 2021** What are the risks associated with Cresemba? Dostępne on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/cresemba>
Data ostatniego dostępu: 30.09.2021 r.
- EudraVigilance 2021** Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków. Dostępne on-line pod adresem: <https://www.adrreports.eu/pl/search.html#>
Data ostatniego dostępu: 30.09.2021 r.
- FDA 2015** U.S. Food and Drug Administration. Isavuconazonium - invasive aspergillosis and invasive mucormycosis. Advisory Committee Briefing Document 2015. <http://www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/drugs/anti-infectivedrugsadvisorycommittee/ucm430748.pdf>
- FDA 2021** Food and Drug Administration. Cresemba (isavuconazonium sulfate) for injection, for intravenous use
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/207500s006,207501s005lbletdt.pdf
Data ostatniego dostępu: 30.09.2021 r.
- FDA 2021a** Food and Drug Administration. Cresemba (isavuconazonium sulfate) capsules, for oral use
Dostęp on-line pod adresem: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/207500s006,207501s005lbletdt.pdf

Data ostatniego dostępu:

- FDA 2021b** FDA Adverse Events Reporting System (FAERS). Dostęp on-line pod adresem: <https://fis.fda.gov/sense/app/d10be6bb-494e-4cd2-82e4-0135608ddc13/sheet/59a37af8-d2bb-4dee-90bf-6620b1d5542f/state/analysis>
Data ostatniego dostępu: 30.09.2021 r.
- Greenberg 2006** Greenberg RN, Mullane K, van Burik JA, Raad I, Abzug MJ, Anstead G, Herbrecht R, Langston A, Marr KA, Schiller G, Schuster M, Wingard JR, Gonzalez CE, Revankar SG, Corcoran G, Kryscio RJ, Hare R. Posaconazole as salvage therapy for zygomycosis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006 Jan;50(1):126-33.
- Hawkins 2009** Hawkins N, Scott DA, Woods BS, Thatcher N. No study left behind: a network meta-analysis in non-small-cell lung cancer demonstrating the importance of considering all relevant data. *Value Health.* 2009;12(6):996-1003.
- Heinz 2016** Heinz WJ, Cornely OA, Selleslag D, Rahav G, Giladi M, Aoun M, Herbrecht R, Ullmann AJ, Azie N, Kovanda L, Kaufhold A, Engelhardt M, Maertens J. Hepatic Safety of Isavuconazole Compared With Voriconazole in Patients Undergoing Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Complicated by Invasive Mold Disease: A Post-Hoc Analysis From the SECURE Study. *Open Forum Infectious Diseases* 2016; 3(suppl_1): 1624, doi.org/10.1093/ofid/ofw172.1324
- Herbrecht 2002** Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, Bennett JE, Greene RE, Oestmann JW, Kern WV, Marr KA, Ribaud P, Lortholary O, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *New England journal of medicine* 2002; 347(6):408-415
- Herbrecht 2015** Herbrecht R, Patterson TF, Slavin MA, Marchetti O, Maertens J, Johnson EM, Schlamm HT, Donnelly JP, Pappas PG. Application of the 2008 definitions for invasive fungal diseases to the trial comparing voriconazole versus amphotericin B for therapy of invasive aspergillosis: a collaborative study of the Mycoses Study Group (MSG 05) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer Infectious Diseases Group. *Clin Infect Dis* 2015; 60(5):713-720
- Herbrecht 2018** Herbrecht R, Kuessner D, Pooley N, Posthumus J, Escrig C. Systematic review and network meta-analysis of clinical outcomes associated with isavuconazole versus relevant comparators for patients with invasive aspergillosis. *Curr Med Res Opin* 2018; 34(12):2187-2195
- Higgins 2020** Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.1 (updated September 2020). Cochrane, 2020. Available from www.training.cochrane.org/handbook.
- Horn 2016** Horn D, Goff D, Khandelwal N, Spalding J, Azie N, Shi F, Franks B, Shorr AF. Hospital resource use of patients receiving isavuconazole vs voriconazole for invasive mold infections in the phase III SECURE trial. *J Med Econ* 2016; 19(7):728-734
- Jadad 1996** Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials.* 1996;17(1):1-12.
- Jović 2019** Jović Z, Janković SM, Ružić Zečević D, Milovanović D, Stefanović S, Folić M, Milovanović J, Kostić M. Clinical Pharmacokinetics of Second-Generation Triazoles for the Treatment of Invasive Aspergillosis and Candidiasis. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 2019; 44(2):139-157
- Kara 2009** Kara IO, Tasova Y, Uguz A, Sahin B. Mucormycosis-associated fungal infections in patients with haematologic malignancies. *Int J Clin Pract.* 2009;63(1):134-9.
- Khandelwal 2014** Khandelwal N FB, Shi F, Spalding J, et al. Health economic outcome analysis of patients randomized in the secure phase 3 trial comparing isavuconazole to

- voriconazole for primary treatment of invasive fungal disease caused by *Aspergillus* species or other filamentous fungi Poster [826]. Infectious Disease Week annual meeting; 2014. Philadelphia
- Kontoyiannis 2014** Kontoyiannis D GM, Lee M, Nucci M, et al. A phase 3, randomized, double-blind, non-inferiority trial to evaluate efficacy and safety of isavuconazole vs. voriconazole in patients with invasive mold disease (SECURE): Outcomes in invasive aspergillosis patients Oral presentation. Infectious Disease Week annual meeting; 2014. Philadelphia
- Kontoyiannis 2018** Kontoyiannis DP, Selleslag D, Mullane K, et al. Impact of unresolved neutropenia in patients with neutropenia and invasive aspergillosis: a post hoc analysis of the SECURE trial. *J Antimicrob Chemother.* 2018;73(3):757-763.
- Kovanda 2016** Kovanda LL, Maher R, Hope WW. Isavuconazonium sulfate: A new agent for the treatment of invasive aspergillosis and invasive mucormycosis. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2016; 9(7):887-897
- Leenders 1998** Leenders AC, Daenen S, Jansen RL, Hop WC, Lowenberg B, Wijermans PW, Cornelissen J, Herbrecht R, van der Lelie H, Hoogsteden HC, et al. Liposomal amphotericin B compared with amphotericin B deoxycholate in the treatment of documented and suspected neutropenia-associated invasive fungal infections. *British journal of haematology* 1998; 103(1):205-212
- Liberati 2009** Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Ann Intern Med.* 2009;151:W-65–W-94.
- Livermore 2012** Livermore J, Hope W. Evaluation of the pharmacokinetics and clinical utility of isavuconazole for treatment of invasive fungal infections. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2012; 8(6):759-765
- Lu 2004** Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med.* 2004;23(20):3105-3124.
- Maertens 2013** Khandelwal N FB, Shi F, Spalding J, et al. Health economic outcome analysis of patients randomized in the secure phase 3 trial comparing isavuconazole to voriconazole for primary treatment of invasive fungal disease caused by *Aspergillus* species or other filamentous fungi Poster [826]. Infectious Disease Week annual meeting; 2014. Philadelphia
- Maertens 2016** Maertens JA, Raad II, Marr KA, Patterson TF, Kontoyiannis DP, Cornely OA, Bow EJ, Rahav G, Neofytos D, Aoun M, Baddley JW, Giladi M, Heinz WJ, Herbrecht R, Hope W, Karthaus M, Lee DG, Lortholary O, Morrison VA, Oren I, Selleslag D, Shoham S, Thompson GR 3rd, Lee M, Maher RM, Schmitt-Hoffmann AH, Zeiher B, Ullmann AJ. Isavuconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive mould disease caused by *Aspergillus* and other filamentous fungi (SECURE): a phase 3, randomised-controlled, non-inferiority trial. *Lancet* 2016; 387(10020):760-769
- Maertens 2016a** Maertens JA, Selleslag D, Heinz WJ, Herbrecht R, Rahav G, Giladi M, Aoun M, Cornely OA, Azie N, Maher RM, Kaufhold A, Engelhardt M, Saulay M, Ullmann AJ. Efficacy and safety outcomes in patients with probable or proven versus possible invasive mould disease from the phase 3 secure study, evaluating isavuconazole versus voriconazole for the primary treatment of invasive fungal disease caused by *Aspergillus* spp. or other filamentous fungi.
Presented at the 26th Annual European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID 2016); Amsterdam, The Netherlands; 9–12 April, 2016; EP0010.
- Maertens 2018** Maertens J, Selleslag D, Heinz WJ, et al. Treatment outcomes in patients with proven/probable vs possible invasive mould disease in a phase III trial comparing isavuconazole vs voriconazole. *Mycoses.* 2018;61(11):868-876

- Maertens 2019** Maertens JA. Invasive Fungal Infections. In: Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N, eds. The EBMT Handbook. Springer International Publishing; 2019:273-280. doi:10.1007/978-3-030-02278-5_37
- Marr 2014** Marr K BE, Heinz W, Lee M, et al. A phase 3 randomized, double-blind, non-inferiority trial evaluating isavuconazole vs. voriconazole for the primary treatment of invasive mold infection (SECURE): Outcomes in subset of patients with hematologic malignancies Poster [M-1757]. 54th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 2014, Washington
- Marty 2014** Queiroz-Telles F CO, Perfect J, Kovanda L, et al. Successful outcomes in patients with invasive fungal disease due to *C. gattii* and *C. neoformans* treated with isavuconazole: Experience from the vital trial Poster [M-1773]. 54th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 2014, Washington
- Marty 2014a** Marty FM, Perfect JR, Cornely OA, et al. An open-label phase 3 study of isavuconazole (VITAL): focus on mucormycosis. Annu Meet Infect Dis Soc Am (IDSA), Philadelphia, 2014, abstr 824
- Marty 2016** Marty FM, Ostrosky-Zeichner L, Cornely OA, Mullane KM, Perfect JR, Thompson GR 3rd, Alangaden GJ, Brown JM, Fredricks DN, Heinz WJ, Herbrecht R, Klimko N, Klyasova G, Maertens JA, Melinkeri SR, Oren I, Pappas PG, Ráčil Z, Rahav G, Santos R, Schwartz S, Vehreschild JJ, Young JH, Chetchotisakd P, Jaruratanasirikul S, Kanj SS, Engelhardt M, Kaufhold A, Ito M, Lee M, Sasse C, Maher RM, Zeiher B, Vehreschild MJGT. Isavuconazole treatment for mucormycosis: a single-arm open-label trial and case-control analysis. *Lancet Infect Dis* 2016; 16(7):828-837
- Marty 2018** Marty FM, Cornely OA, Mullane KM, et al. Isavuconazole for treatment of invasive fungal diseases caused by more than one fungal species. *Mycoses*. 2018;61(7):485-497
- Moher 2009** Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al.: Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med*. 2009; 151: 264–269.
- Murrell 2017** Murrell D, Bossaer JB, Carico R, Harirforoosh S, Cluck D. Isavuconazonium sulfate: a triazole prodrug for invasive fungal infections. *Int J Pharm Pract* 2017; 25(1):18-30
- MZ 08/01/2021** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- NICE 2015** Quality assessment for Case series. Dostępne on-line pod adresem: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2>.
- Niewada 2011** Niewada M. Ocena metodologicznej jakości badania klinicznego – wybrane aspekty. W: Jakubczyk M, Niewada M. Elementy oceny organizacji i wyników badań klinicznych. Warszawa 2011.
- Pasqualotto 2010** Pasqualotto AC, Colombo AL. Treatment of invasive aspergillosis: A systematic review of randomized clinical trials. *J Invasive Fungal Infect* 2010; 4(1):18-25
- Patterson 2014** Patterson T SD, Mullane K, Cornely O, et al. A phase 3, randomized, double-blind, non-inferiority trial to evaluate efficacy and safety of isavuconazole vs. voriconazole in patients with invasive mold disease (SECURE): Outcomes in neutropenic patients. *Infectious Disease Week annual meeting*; 2014. Philadelphia
- Perfect 2018** Perfect JR, Cornely OA, Heep M, Ostrosky-Zeichner L, Mullane KM, Maher R, Croos-Dabrera R, Lademacher C, Engelhardt M, Chen C, et al. Isavuconazole treatment for rare

- fungal diseases and for invasive aspergillosis in patients with renal impairment: challenges and lessons of the VITAL trial. *Mycoses* 2018; (no pagination)
- Petrikkos 2012** Petrikkos G, Skiada A, Lortholary O, Roilides E, Walsh TJ, Kontoyiannis DP. Epidemiology and clinical manifestations of mucormycosis. *Clin Infect Dis.* 2012 Feb;54 Suppl 1:S23-34.
- Pettit 2015** Pettit NN, Carver PL. Isavuconazole: A New Option for the Management of Invasive Fungal Infections. *Ann Pharmacother* 2015; 49(7):825-842
- PRAC 2021** Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Dostęp on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/search/search/field_ema_committee%253Atitle_field/PRAC?search_api_views_fulltext=cresemba
Data ostatniego dostępu: 30.09.2021 r.
- PRAC 2021a** Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Draft agenda for the meeting on 05-08 July 2021 Dostęp on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-draft-agenda-meeting-05-08-july-2021_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 30.09.2021 r.
- Queiroz-Telles 2014** Queiroz-Telles F CO, Perfect J, Kovanda L, et al. Successful outcomes in patients with invasive fungal disease due to *C. gattii* and *C. neoformans* treated with isavuconazole: Experience from the vital trial Poster [M-1773]. 54th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 2014, Washington
- R 2021** R Core Team (2021). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>.
- Raad 2014** Queiroz-Telles F CO, Perfect J, Kovanda L, et al. Successful outcomes in patients with invasive fungal disease due to *C. gattii* and *C. neoformans* treated with isavuconazole: Experience from the vital trial Poster [M-1773]. 54th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 2014, Washington
- Raad 2014a** Raad I, Mullane KM, Selleslag D, et al. A phase 3, randomized, double-blind, non-inferiority trial to evaluate efficacy and safety of isavuconazole versus voriconazole in patients with invasive mold disease (IMD): Outcomes in patients with pulmonary infections. *Annu Meet Infect Dis Soc Am (IDSA) Philadelphia* 2014, Abst 825
- Riley 2016** Riley TT, Muzny CA, Swiatlo E, Legendre DP. Breaking the Mold: A Review of Mucormycosis and Current Pharmacological Treatment Options. *Ann Pharmacother* 2016; 50(9):747-757
- Rücker 2015** Rücker G, Schwarzer G. Ranking treatments in frequentist network meta-analysis works without resampling methods. *BMC Medical Research Methodology.* 2015;15(1):58. doi:10.1186/s12874-015-0060-8
- Ruhnke 2020** Ruhnke M, Cornely OA, Schmidt-Hieber M, Alakel N, Boell B, Buchheidt D, Christopheit M, Hasenkamp J, Heinz WJ, Hentrich M, Karthaus M, Koldehoff M, Maschmeyer G, Panse J, Penack O, Schleicher J, Teschner D, Ullmann AJ, Vehreschild M, von Lilienfeld-Toal M, Weissinger F, Schwartz S. Treatment of invasive fungal diseases in cancer patients-Revised 2019 Recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Mycoses* 2020; 63(7):653-682
- Schwartz 2020** Schwartz S, Cornely OA, Hamed K, Marty FM, Maertens J, Rahav G, Herbrecht R, Heinz WJ. Isavuconazole for the treatment of patients with invasive fungal diseases involving the central nervous system. *Med Mycol* 2020; 58(4):417-424
- Segal 2008** Segal BH, Herbrecht R, Stevens DA, Ostrosky-Zeichner L, Sobel J, Viscoli C, Walsh TJ, Maertens J, Patterson TF, Perfect JR, Dupont B, Wingard JR, Calandra T, Kauffman CA, Graybill JR, Baden LR, Pappas PG, Bennett JE, Kontoyiannis DP, Cordonnier C, Viviani MA, Bille J, Almyroudis NG, Wheat LJ, Graninger W, Bow EJ, Holland SM, Kullberg B-J, Dismukes WE, De Pauw BE. Defining responses to therapy and study outcomes in clinical trials of

- invasive fungal diseases: Mycoses Study Group and European Organization for Research and Treatment of Cancer consensus criteria. *Clin Infect Dis.* 2008;47(5):674-683. doi:10.1086/590566
- Shea 2017** Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kris-tjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ.* 2017 Sep 21;358:j4008.
Dostępne on-line pod adresem: <https://amstar.ca/index.php>
- Shirley 2016** Shirley M, Scott LJ. Isavuconazole: A Review in Invasive Aspergillosis and Mucormycosis. *Drugs* 2016; 76(17):1647-1657
- Sterne 2019** Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, Cates CJ, Cheng H-Y, Corbett MS, Eldridge SM, Hernán MA, Hopewell S, Hróbjartsson A, Junqueira DR, Jüni P, Kirkham JJ, Lasserson T, Li T, McAleenan A, Reeves BC, Shepperd S, Shrier I, Stewart LA, Tilling K, White IR, Whiting PF, Higgins JPT. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019; 366: l4898.
- Stull 2019** Stull K, Esterberg E, Ajmera M, Candrilli S, Kitt TM, Spalding JR, Patel VP. Use of Antifungals and Outcomes Among Inpatients at Risk of Invasive Aspergillosis or Mucormycosis in the USA: A Retrospective Cohort Study. *Infect Dis Ther* 2019; 8(4):641-655
- Styczyński 2014** Styczyński J. Inwazyjne zakażenia grzybicze: strategie postępowania w onkologii i hematologii. *Onkologia po Dyplomie.* 2014; 05. Dostęp online pod adresem: <https://podyplomie.pl/onkologia/17164,inwazyjne-zakazenia-grzybicze-strategie-postepowania-w-onkologii-i-hematologii>
Data ostatniego dostępu: 27.11.2020 r.
- Ullmann 2014** Ullmann AJ SS, Huang W, Mujais S, et al. A phase 3 randomized, double-blind, non-inferiority trial evaluating isavuconazole vs. voriconazole for the primary treatment of invasive fungal disease caused by *Aspergillus* spp. Or other filamentous fungi (SECURE): outcomes by malignancy status Poster [M-1756]. 54th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC). American Society for Microbiology; 2014, Washington
- Urata 2021** Urata Y. Interpretation of network meta-analyses of the efficacy of rheumatoid arthritis drugs. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics.* n/a(n/a). doi:10.1111/jcpt.13379
- URPL 2021** Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Dostęp on-line pod adresem: <http://www.urpl.gov.pl/pl/search/node/cresemba>
Data ostatniego dostępu: 30.09.2021 r.
- Valkenhoef 2021** Gert van Valkenhoef and Joel Kuiper (2021). *gemtc: Network Meta-Analysis Using Bayesian Methods.* R package version 1.0-1. <https://CRAN.R-project.org/package=gemtc>
- van Burik 2006** van Burik JA, Hare RS, Solomon HF, Corrado ML, Kontoyiannis DP. Posaconazole is effective as salvage therapy in zygomycosis: a retrospective summary of 91 cases. *Clin Infect Dis.* 2006 Apr 1;42(7):e61-5. doi: 10.1086/500212. Epub 2006 Feb 21. Erratum in: *Clin Infect Dis.* 2006 Nov 15;43(10):1376.
- VigiAccess 2021** Uppsala Monitoring Centre. VigiAccess. Dostępne online pod adresem: <http://www.vigiaccess.org/> Data ostatniego dostępu: 30.09.2021 r.
- VITAL CSR Synopsis** Astellas, Clinical Trial Data Disclosure. Study ID 9766-CL-0103. Clinical Study Result: SYN-OPSIS. Jun 2014. Dostęp online: <https://astellasclinicalstudyresults.com/study.aspx?ID=51>
Dostęp w dniu: 12.07.2021 r.
- Walker 2016** Walker RC, Zeuli JD, Temesgen Z. Isavuconazonium sulfate for the treatment of fungal infection. *Drugs Today (Barc)* 2016; 52(1):7-16

- Wells 2009** Wells GA, Sultan SA, Chen L, Khan M, Coyle D. Indirect Evidence: Indirect Treatment Comparisons in Meta-Analysis. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2009.
- Wells 2015** Wells G.A., Shea B., O'Connell D. et al.: The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Dostępne on-line pod adresem: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.
- Wilby 2018** Wilby KJ. A Review of the Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Isavuconazole. Eur J Drug Metab Pharmacokinet 2018; 43(3):281-290
- Zurl 2020** Zurl C, Waller M, Schwameis F, Muhr T, Bauer N, Zollner-Schwetz I, Valentin T, Meinitzer A, Ullrich E, Wunsch S, Hoenigl M, Grinschgl Y, Prattes J, Oulhaj A, Krause R. Isavuconazole Treatment in a Mixed Patient Cohort with Invasive Fungal Infections: Outcome, Tolerability and Clinical Implications of Isavuconazole Plasma Concentrations. J Fungi (Basel) 2020; 6(2)