

Analiza Problemu Decyzyjnego

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]

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.

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

Spis treści

Wykaz skrótów.....	6
Streszczenie	8
ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO	14
1 Cel opracowania.....	16
2 Opis problemu zdrowotnego – inwazyjna choroba grzybicza	17
2.1 Inwazyjna aspergiloza (ICD-10: B44).....	20
2.1.1 Etiologia i patofizjologia	21
2.1.2 Rozpoznanie	23
2.1.3 Obraz kliniczny	24
2.1.4 Epidemiologia.....	27
2.1.5 Obciążenie społeczne i ekonomiczne	28
2.1.6 Leczenie inwazyjnej aspergilozy	31
2.1.7 Wytyczne praktyki klinicznej	33
2.1.7.1 Wytyczne kliniczne krajowe.....	34
2.1.7.1.1 <i>Polish Society of Hematology and Blood Transfusion, Polish Society of Pediatric Oncology and Hematology oraz Polish Adult Leukemia Study Group</i>	34
2.1.7.1.2 Rekomendacje opracowane przez Ministerstwo Zdrowia w ramach programu „Narodowy Program Ochrony Antybiotyków”	35
2.1.7.1.3 Polska adaptacja wytycznych ECIL-5 (<i>Dzierżanowska-Fangrat 2015</i>)	35
2.1.7.2 Wytyczne kliniczne zagraniczne.....	36
2.1.7.2.1 <i>American Society of Transplantation and Cellular Therapy oraz Transplant Infectious Disease Special Interest Group (ASTCT/TIDSIG)</i>	36
2.1.7.2.2 <i>National Comprehensive Cancer Network (NCCN)</i>	37
2.1.7.2.3 <i>Infectious Diseases Working Party of the German Society of Hematology and Medical Oncology (AGIHO-DGHO)</i>	37
2.1.7.2.4 <i>American Society of Transplantation – Infectious Diseases Community of Practice (AST-IDCOP 2019)</i>	38
2.1.7.2.5 <i>The Study Group of Fungal Infections from the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (GEMICOMED-SEIMC/REIPI)</i>	39

2.1.7.2.6	<i>European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases-Excellence Centre of Medical Mycology-European Respiratory Society (ESCMID-ECMM-ERS)</i>	41
2.1.7.2.7	<i>European Conference on Infections in Leukemia (ECIL)</i>	43
2.1.7.2.8	<i>Infectious Diseases Society of America (IDSA)</i>	44
2.1.7.3	Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych.....	46
2.2	Mukormykoza (ICD-10: B46).....	53
2.2.1	Etiologia i patofizjologia	53
2.2.2	Rozpoznanie	55
2.2.3	Obraz kliniczny	57
2.2.4	Epidemiologia.....	59
2.2.5	Obciążenie społeczne i ekonomiczne	60
2.2.6	Leczenie mukormykozy	62
2.2.7	Wytyczne praktyki klinicznej	64
2.2.7.1	Wytyczne kliniczne krajowe.....	64
2.2.7.1.1	<i>Polish Society of Hematology and Blood Transfusion, Polish Society of Pediatric Oncology and Hematology oraz Polish Adult Leukemia Study Group</i>	64
2.2.7.1.2	Polska adaptacja wytycznych ECIL-5 (<i>Dzierżanowska-Fangrat 2015</i>)	65
2.2.7.2	Wytyczne kliniczne zagraniczne.....	66
2.2.7.2.1	<i>National Comprehensive Cancer Network (NCCN)</i>	66
2.2.7.2.2	<i>Infectious Diseases Working Party of the German Society of Hematology and Medical Oncology (AGIHO-DGHO)</i>	66
2.2.7.2.3	<i>European Confederation of Medical Mycology – Mycoses Study Group Education and Research Consortium (ECMM-MSG-ERC)</i>	67
2.2.7.2.4	<i>European Conference on Infections in Leukemia (ECIL)</i>	70
2.2.7.3	Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych.....	71
2.3	Leki zarejestrowane w leczeniu inwazyjnej aspergilozy i mukormykozy.....	76
2.4	Finansowanie leków zalecanych w inwazyjnej aspergilozie i mukormykozie.....	78
2.5	Wpływ choroby na jakość życia	81
2.6	Niezaspokojone potrzeby (ang. <i>unmet needs</i>).....	82
3	Definicja populacji docelowej.....	88
4	Liczebność populacji docelowej	90
5	Opis ocenianej interwencji	92

5.1	Charakterystyka produktu leczniczego	92
5.2	Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji	101
6	Rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji	102
6.1	Rekomendacje AOTMiT	102
6.2	Rekomendacje zagraniczne	102
7	Dobór komparatorów.....	104
8	Dobór punktów końcowych	107
9	Zakres analiz.....	110
9.1	Analiza kliniczna.....	110
9.2	Analiza ekonomiczna	112
9.3	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	113
10	Załączniki.....	115
10.1	Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych – stosowane klasyfikacje dowodów naukowych i siły zaleceń, informacje o źródle finansowania oraz konflikcie interesów	115
10.2	Opis komparatora - liposomalna amfoterycyna B	124
10.2.1	Obecny sposób finansowania komparatora.....	128
10.3	Opis komparatora - amfoterycyna B w kompleksach lipidowych	129
10.3.1	Obecny sposób finansowania komparatora.....	133
10.4	Status refundacyjny leków zalecanych wytycznymi praktyki klinicznej w populacji docelowej 134	
10.5	Wkład autorów w opracowanie raportu	143
	Spis Tabel.....	144
	Piśmiennictwo	146

Wykaz skrótów

AEs	Zdarzenia niepożądane (ang. <i>Adverse Events</i>)
AGIHO of DGHO	<i>Infectious Diseases Working Party of the German Society of Hematology and Oncology</i>
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AST-IDCOP	<i>American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice</i>
AWA	Analiza Weryfikacyjna AOTMiT
AWMSG	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
bd	Brak danych
BIP	Biuletyn Informacji Publicznej
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (ang. <i>Confidence Interval</i>)
CrCl	Klirens kreatyniny
CT	Tomografia komputerowa
D-AmB	Dezoksycholan amfoterycyny B
DR	O opóźnionym uwalnianiu (ang. <i>Delayed-Release</i>)
ECIL	<i>The European Conference on Infections in Leukemia</i>
ECMM & MSG ERC 2019	<i>the European Confederation of Medical Mycology & the Mycoses Study Group Education and Research Consortium</i>
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EORTC/MSG	<i>European Organization for the Research of Cancer/Mycoses Study Group</i>
ESCMID-ECMM- ERS	<i>The European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases - the European Confederation of Medical Mycology - the European Respiratory Society</i>
EUnetHTA	<i>European Network For Health Technology Assessment</i>
FDA	<i>U.S. Food and Drug Administration</i>
GEMICOMED-SE- IMC/REIPI	<i>The Study Group of Fungal Infections (GEMICOMED) from the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC)/Spanish Network for Research in Infectious Diseases (REIPI)</i>
GVHD	Choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. <i>Graft-Versus-Host Disease</i>)
HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i>
HCT	Przeszczep macierzystych komórek krwiotwórczych (ang. <i>Hematopoietic Cell Transplant</i>)
HSCT	Przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. <i>Hematopoietic Stem Cells Transplantation</i>)
HTA	Ocena Technologii Medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
i.v.	Dożylnie (łac. <i>in venam</i>)
IA	Inwazyjna aspergiloza
ICD	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Disease and Related Health Problems</i>)
IDSA	<i>Infectious Diseases Society of America</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

IFD	Inwazyjne choroby grzybicze (ang. <i>Invasive Fungal Diseases</i>)
IQWiG	<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
L-AmB	Liposomalna amfoterycyna B
LoE	Jakość/poziom dowodów naukowych (ang. <i>Level of Evidence</i>)
MC	Badanie wieloośrodkowe (z ang. <i>Multicenter</i>)
MRI	Rezonans magnetyczny (ang. <i>Magnetic Resonance Imaging</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
N	Liczba pacjentów
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NCPE	<i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>
nd.	Nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHS	<i>National Health Service</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
NS	Różnica nieistotna statystycznie
OUN	Ośrodkowy układ nerwowy
p.o.	Doustnie (łac. <i>per os</i>)
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PCR	Reakcja łańcuchowa polimerazy (ang. <i>Polymerase Chain Reaction</i>)
PICOS	Schemat definiujący problem decyzyjny: populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, rodzaj badania (ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study</i>)
PKB	Produkt Krajowy Brutto
PTAC	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>
QTc	Skorygowany odstęp QT
RCT	Badanie kliniczne z losowym przydziałem do grup / z randomizacją (ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
RDTL	Ratunkowy dostęp do technologii lekowych
REK	Rekomendacja Prezesa AOTMiT
RSS	Instrument dzielenia ryzyka (ang. <i>Risk Sharing Scheme</i>)
rż	Rok życia
s.c.	Podskórnice (łac. <i>subcutis</i>)
SA	Badanie jednoramienne (z ang. <i>Single-Arm</i>)
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
UE	Unia Europejska
ZLC	Zlecenie Ministra Zdrowia skierowane do AOTMiT, opublikowane w BIP AOTMiT

Streszczenie

Cel

Celem analizy problemu decyzyjnego jest zdefiniowanie schematu PICOS i zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej, jak również wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z wnioskiem o refundację produktu leczniczego Cresemba (*CRESEMBA 200 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, CRESEMBA 100 mg kapsułki twarde*), 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. Produkt leczniczy Cresemba w postaci do stosowania dożylnego jest wnioskowany o objęcie refundacją w kategorii leków stosowanych w chemioterapii, a Cresemba w postaci doustnej – jako lek stosowany w chemioterapii oraz jako lek dostępny w aptece na receptę.

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

Problem zdrowotny

Wnioskowane wskazania zaliczane są do inwazyjnych chorób grzybiczych (IFD, z ang. *Invasive Fungal Diseases*), czyli zakażeń narządowych o etiologii grzybiczej, najczęściej dotyczących osób obciążonych (np. po przeszczepie szpiku kostnego, zakażonych HIV lub w trakcie leczenia

immunosupresyjnego) i potencjalnie skutkujących poważnymi, zagrażającymi życiu konsekwencjami. Zgodnie z kryteriami EORTC IFD może być diagnozowana jako możliwa, prawdopodobna lub potwierdzona.

Inwazyjna aspergiloza jest zagrażającym życiu zakażeniem, rozpoznawanym na ogół u chorych z obniżoną odpornością, m.in. pacjentów z przewlekłą neutropenią związaną z chemioterapią przeciwnowotworową i/lub przebyłym przeszczepem macierzystych komórek krwiotwórczych, poddawanych leczeniu immunosupresyjnemu po przeszczepie narządu litego, z zaawansowanym zakażeniem HIV lub wymagających leczenia wysokimi dawkami kortykosteroidów. Mukormykoza jest schorzeniem bardzo rzadkim, obejmującym grupę zróżnicowanych chorób spowodowanych zakażeniem grzybami z rzędu *Mucorales*. Wyższe ryzyko mukormykozy występuje u chorych z niekontrolowaną cukrzycą (w szczególności w stanie kwasicy ketonowej), a także u pacjentów onkologicznych z neutropenią, leczonych antybiotykami o szerokim spektrum, pacjentów poddawanych leczeniu immunosupresyjnemu oraz chorzy na nowotwory hematologiczne, u których doszło do infekcji oportunistycznych wirusami *Herpes* lub choroby „przeszczep przeciwko gospodarzowi”.

Inwazyjna aspergiloza i mukormykoza stanowią choroby rzadkie (izawukonazol posiada status leku sierocego w UE w obu wskazaniach). Dostępne w piśmiennictwie roczne wskaźniki zapadalności na inwazyjną aspergilozę kształtują się w zakresie 0,9–1,8 na 100 tys., a na mukormykozę – 0,35 na 1 mln.

Rozpatrywane schorzenia związane są z bardzo wysoką śmiertelnością: inwazyjna aspergiloza – 60–70%; mukormykoza – 35–100%, w zależności od postaci choroby.

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

Praktyka kliniczna i dobór komparatorów

Inwazyjna aspergiloza (IA) Zgodnie z aktualnymi wytycznymi, w leczeniu IA zalecane jest stosowanie worykonazolu lub izawukonazolu, przy czym izawukonazol związany jest z mniejszą liczbą działań niepożądanych od worykonazolu i wykazuje dodatkowo aktywność przeciwko gatunkom *Mucor*. U wybranych pacjentów, a także w leczeniu ratunkowym mogą być także zastosowane: amfoterycyna B w postaci lipidowej, echinokandyny, pozakonazol, itrakonazol lub schematy skojarzone (np. worykonazol z echinokandyną). Refundacją wykazową w Polsce objęty jest jedynie worykonazol w postaci doustnej (refundacja apteczna i chemioterapia); w pozostałym zakresie leczenie jest rozliczane przez szpitale w ramach systemu Jednorodnych Grup Pacjentów (JGP).

Mukormykoza u pacjentów, u których nie jest wskazane zastosowanie amfoterycyny B: u chorych z zaburzeniami czynności nerek w ramach przeciwwgrzybiczego leczenia systemowego zalecane jest stosowanie izawukonazolu i.v. lub pozakonazolu i.v. (*off-label*); po uzyskaniu stabilizacji choroby możliwa jest zmiana postaci leków na doustną. Żaden z zalecanych leków nie jest ujęty w wykazie leków refundowanych; leczenie może być zatem rozliczane wyłącznie przez szpitale w ramach systemu JGP.

Konsultacje z ekspertami klinicznymi wskazują, że obecnie aktualną praktykę stanowią, w zależności od subpopulacji chorych: lipidowa postać amfoterycyny B lub izawukonazol, rozliczane w ramach JGP – u chorych z potwierdzoną IA nietolerujących worykonazolu, lub u których worykonazol nie jest skuteczny oraz w przypadku chorych z potwierdzoną mukormykozą oporną na lipidową postać amfoterycyny B – izawukonazol, rozliczane w ramach JGP.

Wobec powyższego, jako komparator w populacji chorych z IA, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane wskazano: w analizie klinicznej – amfoterycynę B; w analizie ekonomicznej – amfoterycynę B rozliczane w ramach JGP. W populacji chorych na mukormykozę, u których nie jest wskazane zastosowanie amfoterycyny B: nie można wskazać komparatora do analizy klinicznej spełniającego zalecenia wytycznych AOTMiT (tj. stosowanego w aktualnej praktyce, który zostanie zastąpiony wnioskowaną interwencją); w analizie ekonomicznej właściwym komparatorem jest izawukonazol rozliczany w systemie JGP.

Dobór populacji docelowej

Wniosek o refundację produktu leczniczego Cresemba dotyczy populacji zgodnej ze wskazaniem rejestracyjnym, tj. u dorosłych osób w leczeniu:

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

Wnioskowana populacja stanowi obszar istotnych, niezaspokojonych potrzeb klinicznych. 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. Jedynym antybiotykiem przeciwwgrzybiczym

uwzględnionym obecnie w wykazie świadczeń gwarantowanych jest worykonazol (wyłącznie w postaci p.o.), refundowany u chorych z inwazyjną aspergilozą; refundacja żadnej farmakoterapii nie jest gwarantowana u chorych na mukormykozę. Aktualny sposób finansowania innych niż worykonazol p.o. antybiotykoterapii, wyłącznie w ramach systemu JGP, nie zaspokaja istniejących potrzeb, na co wskazuje pozytywne rozpatrzenie przez AOTMiT niedawno rozpatrywanego wniosku o refundację jednej z terapii przeciwgrzybiczych stosowanych w rozważanych wskazaniach w ramach RDTL (ZLC 245/2019).

Bardzo potrzebne wydaje się zatem objęcie gwarancją refundacji 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.

Oceniana interwencja

Ocenianą interwencją stanowi terapia izawukonazolem, stosowanym dożylnie (*CRESEMBA 200 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji*) lub doustnie (*CRESEMBA 100 mg kapsułki twarde*), w schematach dawkowania zgodnych z zaleceniami ChPL. Z uwagi na dużą biodostępność postaci doustnej (98%) w trakcie trwania leczenia możliwa jest zamiana postaci izawukonazolu z dożylnej na doustną (i *vice versa*), gdy jest to klinicznie wskazane. Czas trwania leczenia uzależniony jest od uzyskanej odpowiedzi klinicznej.

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 do formułacji dożylnej, co eliminuje ryzyko nefrotoksyczności związane ze stosowaniem tej substancji pomocniczej.

Produkt leczniczy Cresemba został dopuszczony do stosowania we wnioskowanym wskazaniu przez Komisję Europejską w dniu 15 października 2015 r. Rejestracja ta została poprzedzona nadaniem izawukonazolowi statusu leku sierocego w UE, w 2014 roku i status ten został podtrzymany po pozytywnej decyzji rejestracyjnej.

Zakres analiz

Analiza kliniczna

Analiza kliniczna będzie miała na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa izawukonazolu, stosowanego w leczeniu dorosłych chorych na inwazyjną aspergilozę lub na mukormykozę u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane. Analiza zostanie przeprowadzona w oparciu o aktualne wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), 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

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

przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych *Cochrane Collaboration*.

W celu odnalezienia najlepszych dostępnych danych naukowych zostanie wykonany przegląd systematyczny. Wyszukiwanie i selekcja badań do przeglądu systematycznego będzie oparta na kryteriach sformułowanych w schemacie PICOS:

- Populacja (P, z ang. *Population*) – dorośli chorzy; inwazyjna aspergiloza u pacjentów, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane lub mukormykoza u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane.
- Interwencja (I, z ang. *Intervention*) – izawukonazol (p.o. lub i.v.) w zalecanym dawkowaniu według ChPL.
- Komparator (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 (O, z ang. *Outcomes*) – przeżycie całkowite, odpowiedź na leczenie, jakość życia, bezpieczeństwo.
- Rodzaj włączonych badań (S, z ang. *Study design*) – 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; 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

W analizie klinicznej zostaną także uwzględnione raporty HTA i przeglądy systematyczne, w których przedstawiono informacje na temat oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa wnioskowanej interwencji w docelowej populacji pacjentów, pod warunkiem, że ich autorzy określili metodykę wyszukiwania, krytycznej oceny wyników oraz ich syntezy.

Ponadto przeprowadzona zostanie poszerzona analiza bezpieczeństwa, w oparciu o rejestry podane w wytycznych HTA AOTMiT, informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne i inne komunikaty i analizy dotyczące oceny bezpieczeństwa dokonanej po dopuszczeniu leku do obrotu oraz profil bezpieczeństwa opisany w ChPL.

Analiza ekonomiczna

Analiza ekonomiczna powinna zostać wykonana w celu oceny zasadności ekonomicznej

stosowania produktu leczniczego Cresemba (izawukonazol) w populacji docelowej określonej we wniosku.

Jednostką wyników zdrowotnych w analizie ekonomicznej powinny być lata życia skorygowane o jakość (QALY). Wynik analizy ekonomicznej należy przedstawić w postaci inkrementalnego wskaźnika kosztów-użyteczności ICUR, wyrażającego koszt uzyskania dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego (QALY) w przypadku zastosowania wnioskowanej technologii zamiast komparatora. W przypadku braku istotnych różnic w efektywności klinicznej między porównywanymi strategiami leczenia, zaleca się przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów w horyzoncie czasowym zapewniającym odzwierciedlenie wszystkich istotnych różnic w kosztach (AOTMiT 2016, MZ 02/04/2012).

Biorąc pod uwagę proponowane finansowanie produktu leczniczego Cresemba (izawukonazol) w ramach listy aptecznej oraz katalogu chemioterapii, analizę należy przeprowadzić z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej, uwzględniając koszty bezpośrednio związane z rozważanym problemem zdrowotnym (MZ 02/04/2012). W przypadku, gdy zastosowanie wnioskowanej interwencji zamiast refundowanej technologii alternatywnej prowadzi do istotnego wydłużenia przeżycia całkowitego chorych, a tym samym zwiększenia potencjału produkcyjnego społeczeństwa, zasadne jest przeprowadzenie analizy dodatkowo z perspektywy społecznej. W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS, z ang. *Risk Sharing Scheme*), analizę ekonomiczną należy wykonać w oddzielnych wariantach:

(1) z uwzględnieniem; (2) bez uwzględnienia RSS.

Opracowanie analizy ekonomicznej powinno uwzględniać zapisy Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Rozporządzenia 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 leku oraz o podwyższenie 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 oceny technologii medycznych, wersja 3.0 (AOTMiT 2016).

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza wpływu na budżet refundacji produktu leczniczego Cresemba (izawukonazol) w ramach listy aptecznej i katalogu chemioterapii powinna uwzględnić dwa alternatywne scenariusze: 1) istniejący, zakładający brak refundacji leczenia produktem leczniczym Cresemba (izawukonazol) w ramach wykazu leków refundowanych we wnioskowanym wskazaniu; 2) nowy, odzwierciedlający sytuację po umieszczeniu produktu leczniczego Cresemba (izawukonazol) w wykazie leków refundowanych stosowanych (cz. A i C) w rozważanej populacji chorych.

W pierwszej kolejności, na podstawie polskich danych epidemiologicznych (ewentualnie zagranicznych, w przypadku braku danych specyficznych dla Polski), badań klinicznych, historycznych danych dotyczących refundacji leków lub opinii ekspertów klinicznych należy określić roczną liczebność populacji docelowej chorych

kwalifikujących się do leczenia z zastosowaniem produktu Cresemba. W oparciu o zgromadzone dane rynkowe, analizy preferencji lekarzy i pacjentów lub z wykorzystaniem opinii ekspertów klinicznych należy oszacować przyszłą pozycję rynkową wnioskowanej technologii. Następnie należy określić aktualne i przyszłe udziały opcjonalnych schematów leczenia IA i mukormykozy. Parametry te należy określić w oparciu o aktualne częstości stosowania poszczególnych metod leczenia chorych we wnioskowanym wskazaniu klinicznym, opierając się na dostępnych danych refundacyjnych, wytycznych klinicznych, analizach polskiej praktyki klinicznej oraz danych zebranych od polskich ekspertów klinicznych. Ostatnim etapem analizy wpływu na budżet płatnika jest określenie kosztów jednostkowych oraz obliczenie prognozowanych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w scenariuszach porównywanych w analizie, tj. w scenariuszu istniejącym i nowym, oraz dodatkowych (inkrementalnych) wydatków płatnika związanych z realizacją scenariusza nowego.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia powinna uwzględniać niepewność oszacowania głównych parametrów, od których zależą prognozowane wydatki płatnika. W tym celu zaleca się rozważenia wariantów skrajnych: minimalnego i maksymalnego. Zgodnie z wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (AOTMiT 2016) w analizie należy przyjmując co najmniej dwuletni horyzont czasowy, począwszy od ustalonego momentu rozpoczęcia finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii. W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), analizę należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem RSS; (2) bez uwzględnienia RSS.

W analizie należy uwzględnić także wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne.

ANALIZA

AE

PROBLEMU DECYZYJNEGO

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

1 Cel opracowania

Celem analizy problemu decyzyjnego jest zdefiniowanie schematu PICOS i zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej, jak również wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z wnioskiem o refundację produktu leczniczego Cresemba (*CRESEMBA 200 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, CRESEMBA 100 mg kapsułki twarde*), 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.

Produkt leczniczy Cresemba w postaci do stosowania dożylnego jest wnioskowany o objęcie refundacją w kategorii leków stosowanych w chemioterapii, a Cresemba w postaci doustnej – jako lek stosowany w chemioterapii oraz jako lek dostępny w aptece na receptę.

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

2 Opis problemu zdrowotnego – inwazyjna choroba grzybicza

Inwazyjna choroba grzybicza (IFD, z ang. *Invasive Fungal Disease*) to zakażenie narządowe o etiologii grzybiczej, które najczęściej dotyka osób obciążonych (np. po przeszczepie szpiku kostnego, zakażonych HIV lub w trakcie leczenia immunosupresyjnego) i potencjalnie może skutkować poważnymi, zagrażającymi życiu konsekwencjami. Aktualnie wyodrębnia się kilka typów IFD w zależności od wywołującego chorobę grzyba, m.in.: kandydoza (*Candida sp.*), aspergiloza (*Aspergillus sp.*), kryptokokoza (*Cryptococcus neoformans*), mukormykozy/zygomykozy (*Rhizopus sp.*, *Absidia sp.*, *Mucor sp.*) i in. Do najczęściej spotykanych zakażeń grzybiczych u pacjentów ze schorzeniami onkologicznymi należą kandydozy i aspergiloza, które stanowią odpowiednio 26 i 58% przyczyn IFD, a ponadto wśród czynników etiologicznych inwazyjnej choroby grzybiczej odnotowuje się grzyby *Mucorales* stanowiące 9%, *Fusarium* – 5% oraz inne (2%) (Dzierżanowska 2015, Styczyński 2018). Grzyby drożdżopodobne są jednokomórkowcami, natomiast pleśnie z rodzaju *Aspergillus* oraz *Mucormycetes* to drobnoustroje wielokomórkowe. Pleśnie rozmnażają się poprzez kiełkowanie zarodników w strzępkę, a niektóre również drogą płciową (*sporangium*) (Dzierżanowska 2015). Do zakażenia dochodzi poprzez inwazję grzyba przez błony śluzowe, inhalację sporów przez drogi oddechowe lub zakażenie bezpośrednio doprowadzające do kolonizacji i rozprzestrzenienia (Firacative 2020).

Wśród najważniejszy **objawów klinicznych**, które mogą nasunąć rozpoznanie IFD wyróżnia się epizody nawrotowej gorączki podczas długotrwałej neutropenii, pojawienie się nowych objawów ze strony dolnych dróg oddechowych jak np. ból opłucnowy, wysięk w opłucnej, postępujące objawy zakażenia górnych dróg oddechowych, obrzęk twarzoczaszki, ogniskowe zmiany oponowe z gorączką, niewytłumaczalne zmiany zachowania związane z gorączką, zmiany skórne oraz objawy wewnętrzzątkowe (Dzierżanowska 2015).

Rozpoznanie IFD stawiane jest najczęściej przy wykorzystaniu kryteriów zaproponowanych przez EORTC/MSG (z ang. *European Organization for the Research of Cancer/Mycoses Study Group*) w 2002 r. z następnymi aktualizacjami w 2008 i 2019 r. Zgodnie z definicjami rozpoznanie obejmuje trzy poziomy: pewne (potwierdzone), prawdopodobne i możliwe (Gil 2020).

W tabeli poniżej podsumowano kryteria konieczne do spełnienia w celu postawienia rozpoznania.

Tabela 1. Kryteria rozpoznania inwazyjnej choroby grzybiczej zgodnie z kryteriami EORTC/MSG (Gil 2020).

Rozpoznanie <u>potwierdzone</u> (pewne)	Rozpoznanie <u>prawdopodobne</u>	Rozpoznanie <u>możliwe</u>
<ul style="list-style-type: none"> ▪ badanie histopatologiczne, cytopatologiczne lub bezpośrednia mikroskopia lub posiew materiału uzyskanego w aspiracji igłowej lub biopsji, w tym próbki krwi. Kategoria pewnego rozpoznania może być zastosowana do wszystkich pacjentów niezależnie od immunokompetencji 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ stwierdza się obecność co najmniej jednego czynnika ryzyka, objawu klinicznego lub oznaki infekcji grzybiczej, rozpoznanie prawdopodobne jest stosowane tylko w odniesieniu do pacjentów immunoniekompetentnych 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ stwierdza się czynniki ryzyka i objawy kliniczne ale brak oznak zakażenia grzybiczego. Obecność (1,3)-β-D-glukanu nie jest markerem inwazyjnej choroby grzybiczej. Kategoria możliwego rozpoznania jest stosowana w odniesieniu do pacjentów nieimmunokompetentnych z wyjątkiem grzybic endemicznych
Objawy kliniczne i oznaki infekcji grzybiczej		
Objawy kliniczne	<ul style="list-style-type: none"> • badania obrazowe sugerujące rozpoznanie: płucne HRCT, TK/MRI zatok, TK/MRI jamy brzusznej, MRI OUN • i/lub gorączka neutropeniczna nieustępująca lub nawracająca pomimo użycia antybiotyków o szerokim spektrum przez co najmniej 72 h • i/lub objawy wstrząsu septycznego u neutropenicznego pacjenta 	
Oznaki mikrobiologiczne	<ul style="list-style-type: none"> • biomarkery (galaktomanna, rzadziej antygen kryptokokowy) • i/lub dodatni wynik PCR dla grzybów • i/lub dodatni wynik badania histopatologicznego dla grzybów • i/lub posiew krwi i/lub posiew materiału biologicznego z miejsc jałowych w warunkach prawidłowych dodatnie dla grzybów 	

HRCT – tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości (z ang. *high-resolution computed tomography*); **TK** – tomografia komputerowa; **MRI** – obrazowanie rezonansu magnetycznego (z ang. *magnetic resonance imaging*); **OUN** – ośrodkowy układ nerwowy; **PCR** – reakcja łańcuchowej polimerazy (z ang. *polymerase chain reaction*).

Rozpoznanie IFD stawiane jest na podstawie całego obrazu klinicznego pacjenta, uwzględniającego indywidualne czynniki ryzyka, objawy kliniczne i wyniki badań obrazowych i mikrobiologicznych. Wśród najczęściej występujących objawów IFD wyróżnia się gorączkę, która może trwać ok. 5-7 dni nieustannie pomimo zastosowania antybiotyków o szerokim spektrum działania i objawy z górnych dróg oddechowych (Gil 2020).

Według doniesień naukowych **epidemiologia** IFD u pacjentów z chorobami hematologicznymi lub po HSCT (z ang. *hematopoietic stem cell transplantation*) wykazuje stałe zależności – najczęściej spotyka się aspergillozy (50-60%), następnie kandydozy (22-26%) i mukormykozy (do 9%) ze stałą tendencją wzrostową (Styczyński 2018). Globalnie inwazyjne choroby grzybicze doprowadzają do zgonów ponad 1,5 mln osób rocznie jednakże, wydaje się, że rzeczywiste obciążenie chorobą jest wysoce niedoszacowane z uwagi na brak wiarygodnych, czułych i uniwersalnych metod diagnostycznych (Firacative 2020). Należy zwrócić uwagę, że epidemiologia inwazyjnych chorób grzybiczych u osób immunoniekompetentnych uległa istotnym zmianom w ostatnich dekadach z uwagi na zaawansowanie w stosowanych terapiach wspomagających w szczególności profilaktyce i leczeniu IFD. Aktualna częstość występowania IFD w Polsce wynosi 21,2% u dzieci po HCT (z ang. *hematopoietic cell transplantation*), 8,8% u dzieci po leczeniu

Cresemba® (izawukonazol)

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

przeciwnowotworowym oraz 6,3% u dorosłych po HCT. Jednakże, częstość tego schorzenia jest nawet większa w konkretnych podgrupach pacjentów np. IFD dotyczy odpowiednio 28,3% oraz 14,0% dzieci i dorosłych po allo-HCT, 29,4% i 11,3% u dzieci i dorosłych z ALL (z ang. *acute lymphocytic leukemia*) oraz odpowiednio 41,2% i 13,2% u dzieci i dorosłych z AML (z ang. *acute myeloid leukemia*) (Gil 2020).

Według zaleceń polskich ekspertów wśród pacjentów szczególnie narażonych na rozwój inwazyjnej choroby grzybiczej znajdują się chorzy z rozpoznaniem ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL, z ang. *acute lymphoblastic leukemia*), ostrej białaczki szpikowej (AML, z ang. *acute myeloid leukemia*), zespołu mieloblastycznego (MDS, z ang. *myelodysplastic syndrome*), ciężkiej anemii aplastycznej (SAA, z ang. *severe aplastic anemia*), przewlekłej choroby ziarniniakowej (CGD, z ang. *chronic granulomatous disease*), ciężkiego złożonego niedoboru odporności (SCID, z ang. *severe combined immunodeficiency*) oraz po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych allo-HSCT. Dodatkowymi czynnikami ryzyka rozwoju IFD są: neutropenia trwająca ponad 10 dni, sterydoterapia ($\geq 0,3$ mg/kg przez co najmniej 3 tygodnie w ciągu ostatnich 60 dni), leczenie immunosupresyjne w ciągu ostatnich 90 dni, leczenie immunosupresyjne ukierunkowane na komórki B (np. ibrutynib) i choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (GvHD, z ang. *graft-versus-host disease*) (Gil 2020).

Inwazyjna choroba grzybicza (IFD) jest jednym z najpoważniejszych powikłań infekcyjnych i przyczyn śmiertelności u pacjentów z nowotworami hematologicznymi, ciężkimi zaburzeniami odporności i poddawanych przeszczepieniu komórek krwiotwórczych. **Leczenie** IFD polega na zastosowaniu leczenia przeciwgrzybiczego, zabiegu chirurgicznego oraz kontroli choroby podstawowej. Aktualnie dostępne leki przeciwgrzybicze mające potencjalne zastosowanie w terapii IFD obejmują cztery główne grupy:

- Polieny: np. amfoterycyna B (AmB), nystatyna;
- Azole:
 - **I generacji**: ketokonazol, flukonazol;
 - **II generacji**: itrakonazol, worykonazol, pozakonazol, rawukonazol, izawukonazol
- Echinokandyny: kaspofungina, mykofenungina, anidulafungina;
- Antymetabolity: flucytozyna (Dzierżanowska-Fangrat 2015).

W tabeli poniżej podsumowano mechanizm działania poszczególnych technologii.

Tabela 2. Mechanizm działania poszczególnych leków przeciwgrzybiczych (*Dzierżanowska-Fangrat 2015*).

Grupa leków	Mechanizm działania
AZOLE	Azole hamują aktywność demetylasy 14- α -lanosterolu, doprowadzając do zatrzymania syntezy ergosterolu błony komórkowej grzyba. Wywierają działanie fungostatyczne na drożdżaki oraz grzybobójcze na grzyby pleśniowe (nowe leki II generacji). Dodatkowo, powodują zahamowanie enzymów cytochromu P450, co skutkuje wieloma interakcjami z innymi lekami.
POLIENY	Polieny (amfoterycyna B i nystatyna) są lekami destabilizującymi błony komórkowe grzyba. Poprzez wiązanie z ergosterolami doprowadzają do tworzenia por w błonie komórkowej, depolaryzacji błony i wycieku zawartości komórki. Polieny wywierają działanie grzybobójcze, posiadają dużą objętość dystrybucji i są potencjalnie nefrotoksyczne
ANTYMETABOLITY	W komórkach grzyba przekształcana do 5-fluorouracylu, powodując zahamowanie syntezy kwasów nukleinowych grzyba
ECHINOKANDYNY	Grupa echinokandyn obejmuje trzy leki stosowane wyłącznie dożylnie: kaspofunginę, mykafunginę i anidulafunginę. Echinokandyny są inhibitorami ściany komórkowej, a ich działanie polega na blokadzie syntezy ściany komórkowej i powodowaniu lizy osmotycznej.

Tematem niniejszego raportu były dwie jednostki chorobowe zaliczane do inwazyjnych chorób grzybiczych – **inwazyjna aspergiloza** oraz **mukormykoza** i zostały szczegółowo opracowane w poniższych podrozdziałach.

2.1 Inwazyjna aspergiloza (ICD-10: B44)

Inwazyjna aspergiloza (IA, z ang. *Invasive Aspergilosis*) należy do grupy inwazyjnych chorób grzybiczych wywołanych grzybem *Aspergillus*. Zgodnie z Międzynarodową Klasyfikacją Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 zakażenie wywołane przez ten drobnoustrój określone jest kodem B44. Szczegółowy podział według klasyfikacji ICD-10 został przedstawiony w tabeli poniżej.

Tabela 3. Klasyfikacja ICD-10 inwazyjnej aspergilozy (*ICD-10 2019*).

Kod ICD-10	Rozpoznanie
B44	Aspergiloza
B44.0	Inwazyjna aspergiloza płucna
B44.1	Inna aspergiloza płucna
B44.2	Aspergiloza migdałków
B44.7	Rozsiana aspergiloza
B44.8	Inne postacie aspergilozy
B44.9	Aspergiloza, nieokreślona

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

Zgodnie z aktualną klasyfikacją ICD-11 z 2021 r. inwazyjna aspergiloza została opatrzona kodem 1F20.0. W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe informacje dotyczące tej klasyfikacji.

Tabela 4. Klasyfikacja ICD-11 inwazyjnej aspergilozy (ICD-11 2021).

Kod ICD-10	Rozpoznanie
1F20	Aspergiloza
1F20.0	Inwazyjna aspergiloza
1F20.00	Inwazyjna aspergiloza przewodu pokarmowego
1F20.01	Inwazyjna aspergiloza mózgowa
1F20.02	Rozsiana aspergiloza
1F20.0Y	Inwazyjna aspergiloza w innej lokalizacji

2.1.1 Etiologia i patofizjologia

Etiologia inwazyjnej aspergilozy jest dobrze poznana – dominuje zakażenie wywołane przez *Aspergillus fumigatus* (ok. 90%). Według innego źródła *A. fumigatus* odpowiada za prawie 70% rozpoznań IA. Wśród innych, rzadziej odnotowywanych czynników etiologicznych wyróżnia się *A. flavus* (13%), *A. niger* (9%) i *A. terreus* (7%). Grzyby z tego rodzaju są drobnoustrojami wielokomórkowymi, pleśniowymi, rozmnażającymi się poprzez kiełkowanie zarodników w strzępkę, a niektóre również dodatkowo drogą płciową (*sporangium*) (Dzierżanowska 2015, Kauffman 2019). Strzępki grzybów z rodzaju *Aspergillus* są wąskie, posiadają regularne rozgałęzienia i liczne przegrody (Cox 2021).

Zarodniki grzybów pleśniowych, do których należy *Aspergillus*, znajdują się w środowisku zewnętrznym, a do zakażenia człowieka dochodzi najczęściej na drodze inhalacji do układu oddechowego. Rzadko spotyka się zakażenie na drodze zanieczyszczenia rany czy uszkodzenia śluzówek. Wdychane konidia natrafiają na naturalną, wrodzoną obronę organizmu zapewnianą przez rezydujące w układzie oddechowym fagocyty – szczególnie w nabłonku dróg oddechowych oraz makrofagi pęcherzykowe. Rola komórek nabłonka w walce z zakażeniem grzybiczym nie jest do końca poznana. Przeciwnie, dostępnych jest więcej danych naukowych w zakresie ochronnej funkcji makrofagów pęcherzykowych. Celem działania tych komórek jest zapoczątkowanie wtórnego stanu zapalnego poprzez wydzielenia specyficznych mediatorów. W kolejnym etapie, wytworzone mediatory doprowadzają do rekrutacji neutrofilów i aktywacji szlaku odporności komórkowej, co jest kluczowym etapem w usuwaniu konidiów i zabijaniu form inwazyjnych grzyba. Histopatologicznie inwazyjna aspergiloza cechuje się postępowaniem zakażenia w różnych płaszczynach tkankowych. Cechą charakterystyczną tego zakażenia jest inwazja naczyniowa

doprowadzająca nierzadko do powstania zakrzepów, zawałów, a następnie martwicy otaczających tkanek. Przypuszcza się, że komponenty powierzchni grzyba wiążą się ze składnikami błony podstawnej, macierzy zewnątrzkomórkowej oraz elementami komórkowymi i mogą doprowadzać do zjawiska niedokrwienia, a także zawału struktur dystalnych od zajętych naczyń (*Kauffman 2019*).

Wśród **czynników ryzyka** aspergilozy podkreśla się występowanie zjawiska GVHD (choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi, z ang. *Graft-Versus-Host Disease*) wśród pacjentów hematologicznych po przeszczepie szpiku kostnego oraz zakażenie CMV (*cytomegalovirus*). Ponadto, czynnikami ryzyka aspergilozy o mniejszym znaczeniu są: neutropenia, steroidy, zakażenia bakteryjne oraz kolonizacja śluzówki (*Dzierżanowska 2015*). Przedłużająca się neutropenia wynikająca z długotrwałej chemioterapii, zdefiniowana jako stan obniżenia poziomu neutrofilów we krwi obwodowej poniżej 500/ μ l trwający ponad 10 dni jest uważana za istotny czynnik ryzyka rozwoju aspergilozy. Neutrofile są uznawane za podstawowe komórki gospodarza biorące udział w mechanizmach obronnych przeciwko *Apergillus*. W przypadku np. uszkodzenia błony śluzowej dróg oddechowych neutrofile biorą udział we wrodzonej odpowiedzi immunologicznej poprzez zabijanie konidiów i strzępek na drodze mechanizmów tlenowych i beztlenowych. W przypadku obniżonego stężenia tych podstawowych komórek obronnych powyższe procesy są upośledzone i dochodzi do inwazyjnego zakażenia *Apergillus* (*Firacative 2020*). Ogółem, wszystkie stany pacjenta, które doprowadzają do obniżenia odporności i ekspozycja na inhalację *Aspergillus* stanowią poważne ryzyko rozwoju zakażenia, które może wywołać inwazyjną aspergilozę płucną. Wobec powyższego, podkreśla się, że choroba inwazyjna wyjątkowo często może wystąpić u pracowników z ekspozycją układu oddechowego na poszczególne pyły (np. prace remontowe). Wyróżnia się także wrodzone niedobory odporności, jak np. przewlekła choroba ziarniniakowa, która wiąże się z wysokim ryzykiem płucnej aspergilozy. Ponadto, uważa się, że oprócz oczywistych schorzeń związanych z zaburzeniem funkcjonowania układu odpornościowego (stan po HSCT, GVHD, immunosupresja) ryzyko rozwoju inwazyjnej aspergilozy jest znaczne także wśród pacjentów immunokompetentnych. Do powyższej grupy chorych zalicza się np. pacjentów z rozpoznaniem przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP) w trakcie sterydoterapii (*Kauffman 2019*).

W tabeli poniżej przedstawiono specyficzne czynniki ryzyka IA charakterystyczne dla pacjentów z poszczególnymi schorzeniami.

Tabela 5. Czynniki ryzyka IA charakterystyczne dla pacjentów z poszczególnymi schorzeniami (Kauffman 2019).

Schorzenie	Czynniki ryzyka
HSCT	Ryzyko IA wczesne i późne jest odmienne. Na ryzyko rozwoju IA ma wpływ schorzenie, w wyniku którego przeprowadzono HSCT. Istotnym czynnikiem jest obecność neutropenii, rodzaj przeszczepionych komórek oraz kondycjonowanie na wczesnym etapie po przeszczepie. W późniejszym okresie ryzyko IA wzrasta w związku z możliwością wystąpienia GVHD oraz infekcji CMV. Zmienności immunologiczne związane ze zwiększonym ryzykiem IA dotyczą upośledzonej produkcji reaktywnych form tlenu oraz defektów komórek NK i T.
Polimorfizmy genowe	Zaobserwowano zwiększone ryzyko IA w przypadku obecności polimorfizmu genów zaangażowanych we wrodzoną odporność immunologiczną jak np. gen dla receptora TLR-4, IL-1 β i β -defensyny 1.
Kolonizacja dróg oddechowych	Zaobserwowano zwiększone ryzyko IA u biorców przeszczepu płuc z mukowiscydozą w przypadku kolonizacji dróg oddechowych.
Biorcy przeszczepu wątroby	Wśród biorców przeszczepów wątroby zaobserwowano zwiększone ryzyko IA w przypadku stosowania immunosupresji, hemodializ oraz zakażenia CMV.
Biorcy przeszczepu nerek	Przedłużona hemodializa przed transplantacją oraz leukopenia stanowią czynniki ryzyka zakażenia o wczesnym początku (do 3 miesięcy po transplantacji). Przeszczep nerki od dawcy CMV-dodatniego stanowi czynnik ryzyka zakażenia o późnym początku.

2.1.2 Rozpoznanie

Rozpoznanie inwazyjnej aspergilozy stawiane jest na podstawie kryteriów *European Organization for Research and Treatment of Cancer/Mycoses Study Group*, które po raz pierwszy zostały zdefiniowane w 2003 r. Aktualnie obowiązującą rewizją kryteriów jest konsensus z 2019 r. Zgodnie z definicjami rozpoznanie obejmuje trzy poziomy: pewne (potwierdzone), prawdopodobne i możliwe (Dzierżanowska 2015, Donnelly 2020, Gil 2020, Kauffman 2019a). Jak podkreśla się, podział ten został opracowany w zachowaniu spójności w badaniach klinicznych i epidemiologicznych, nie powinien wpływać na decyzje terapeutyczne (Kauffman 2019a).

Konidia *Aspergillus* są często wdychane do dróg oddechowych, ale ze względu na skuteczne usuwanie u większości osób zwykle nie dochodzi do rozwoju choroby. Ponieważ stale wdychamy konidia, izolacja hodowlana gatunków *Aspergillus* z dróg oddechowych nie musi koniecznie oznaczać choroby. Rozpoznanie inwazyjnej aspergilozy opiera się więc zarówno na wyizolowaniu organizmu (lub markerów organizmu), jak i prawdopodobieństwie, że jest ona przyczyną choroby. Najbardziej pewnych dowodów na rozwój IA dostarcza dodatni wynik posiewu w połączeniu z oznakami inwazji tkanek w badaniu histopatologicznych lub hodowli z miejsca jałowego w warunkach normalnych (Donnelly 2020, Kauffman 2019a).

Racjonalnym pierwszym krokiem w procesie diagnostycznym inwazyjnej aspergilozy jest zastosowanie metod nieinwazyjnych jak np. ocena biomarkerów surowiczych (galaktomannan i beta-D-glukan) 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

pobranie płwociny do barwienia i posiewu. Jeśli rozpoznanie nie zostanie postawione przy powyższych metodach, zalecane jest przystąpienie do diagnostyki inwazyjnej (jeśli to możliwe). Wśród możliwych opcji wyróżnia się przeprowadzenie bronchoskopii z pobraniem popłuczyn oskrzelowo-płucnych (BAL, z ang. *bronchoalveolar lavage*), biopsji przezoskrzelowej, przezklatkowej biopsji igłowej pod kontrolą TK oraz torakoskopowej chirurgii wspomaganej wideo. Materiał pobrany w BAL można zbadać pod kątem oznaczenia antygenu galaktomannanu (*Donnelly 2020, Kauffman 2019a*).

U niektórych pacjentów wykonanie biopsji jest niemożliwe do wykonania ze względu na ryzyko krwawienia lub innych powikłań. U pacjentów z czynnikami ryzyka oraz cechami klinicznymi i/lub radiologicznymi wskazującymi na inwazyjną aspergilozę, dodatni posiew *Aspergillus spp* z wydzieliny z dróg oddechowych lub wykrycie typowych strzępek w barwieniu wydzieliny z dróg oddechowych dostarcza wystarczających dowodów uzasadniających włączenie leczenia (*Donnelly 2020, Kauffman 2019a*).

Galaktomannan jest głównym składnikiem ścian komórkowych *Aspergillus*. Test immunoenzymatyczny (EIA, z ang. *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*), który wykrywa antygen galaktomannanu poprzez wiązanie się z łańcuchami bocznymi galaktofuranozy, jest dostępny do stosowania w materiale z surowicy i płynie BAL jako test pomocniczy w diagnostyce aspergilozy. Przydatność oznaczenia galaktomannanu w surowicy została najlepiej udowodniona w przypadku podejrzenia choroby u pacjentów z nowotworami hematologicznymi (*Donnelly 2020, Kauffman 2019a*).

W procesie diagnostycznym inwazyjnej aspergilozy ważną rolę odgrywa również oznaczenie obecności 1,3-beta-D-glukanu (składnika ściany komórkowej wielu grzybów), wykrywanego w teście beta-D-glukanu. Należy jednak pamiętać, że test ten nie jest specyficzny dla grzybów *Aspergillus* i może dać wynik dodatni u pacjentów z różnymi inwazyjnymi zakażeniami grzybiczymi np. kandydozą lub *Pneumocystis jiroveci* (*Donnelly 2020, Kauffman 2019a*).

2.1.3 Obraz kliniczny

Obraz kliniczny inwazyjnej aspergilozy może być zróżnicowany. Grzyby pleśniowe z rodzaju *Aspergillus* najczęściej zajmują płuca. Aspergiloza w obrębie układu oddechowego może przebiegać w postaci odoskrzelowego zapalenia płuc, angioinwazyjnej aspergilozy, zapalenia oskrzeli i tchawicy oraz przewlekłej martwiczej aspergilozy. Zapalenie oskrzeli i tchawicy najczęściej obserwowane jest wśród biorców przeszczepu płuc. Częstymi objawami są duszność, kaszel oraz świsty oddechowe. Nierzadko stwierdza się także nadmierne odpluwanie płwociny. Zakażenie wywołane *Aspergillus* może doprowadzić do

obstrukcyjnej aspergilozy oskrzelowej, w wyniku której gruba warstwa nagromadzonego śluzu wraz ze strzępkami grzyba zajmują drogi oddechowe. Zapalenie oskrzeli i tchawicy może również przebiegać w postaci wrzodziejącej, gdzie stwierdza się miejscową inwazję śluzówki i/lub chrząstki przez strzępki grzyba. Odnotowano również przypadki zapalenia oskrzeli i tchawicy z występowaniem pseudobłon (pseudomembran). Ta postać choroby charakteryzuje się rozległym stanem zapalnym i inwazją drzewa tchawiczno-oskrzelowego przez pseudomembrany składające się z martwiczych resztek i strzępków grzyba *Aspergillus*. W wyniku przewlekłej choroby płuc pacjenci narażeni są na ciągłą ekspozycję układu oddechowego na strzępki grzyba. Powolny postęp zakażenia wynikający z funkcjonowania układu odpornościowego może powodować występowanie umiarkowanych dolegliwości i pozorny dobry stan chorego przy przewlekłe postępującej chorobie grzybiczej. W wyniku powyższych mechanizmów może dojść do rozwoju przewlekłej martwiczej aspergilozy charakteryzującej się ubytkami w tkance płucnej oraz naciekami. Wśród innych, rzadszych postaci choroby można spotkać się z:

- postacią rozsianą;
- zapaleniem błony śluzowej zatok przynosowych i nosa
- zakażeniem ośrodkowego układu oddechowego
- zapaleniem wnętrza gałki ocznej
- zapaleniem wsierdzia
- aspergilozą skórną
- aspergilozą żołądkowo-jelitową (*Kauffman 2019*).

Tabela 6 podsumowuje najczęściej spotykane objawy choroby.

Tabela 6. Charakterystyka najczęściej występujących objawów inwazyjnej aspergilozy (Kauffman 2019).

płucna	rozsiana	Postać				żołądkowo-jelitowe
		z zapaleniem błony śluzowej zatok przynosowych i nosa	z zajęciem OUN	z zajęciem wnętrza gałki ocznej	z zapaleniem wsierdza	
obraz kliniczny						
<u>gorączka, ból opłucnowy, krwioplucie</u> , duszność, płytki oddech, kaszel,	choroba angioinwazyjna może przejść poza układ oddechowy w postać rozsianą zajmując wiele różnych narządów w tym: skórę, mózg, oczy, wątrobę i nerki	obraz kliniczny podobny do mukormykozy, może przebiegać w postaci nosowo-mózgowej; obserwuje się przekrwienie błony śluzowej nosa, gorączkę i ból twarzy i oka. Możliwe niewyraźne widzenie i objawy zajęcia OUN	drgawki, ogniskowe objawy neurologiczne, mogą wystąpić tętniaki grzybicze z tendencją do pęknięć i będące przyczyną krwotocznych epizodów naczyniowo-mózgowych, krwotoku podpajęczynówkowego i/lub formacji ropnia	ból oka, upośledzenie widzenia; postępująca infekcja cechuje się całkowitym uszkodzeniem elementów oka – utrata wzroku, w niektórych przypadkach konieczna enukleacja	najczęściej u pacjentów z protezami zastawek serca oraz po założeniu cewnika do żyły centralnej. Gorączka, epizody zatowości.	neutropeniczne zapalenie jelit, zapalenie wyrostka robaczkowego, owrzodzenie jelita grubego, bóle brzucha, krwawienia z przewodu pokarmowego
obrazowanie						
<u>RTG</u> : badanie o niskiej czułości rozpoznawanie wczesnych stadiów <u>CT</u> : typowo umożliwia wykazanie zmian miejscowych	–	<u>CT</u> : subtelne, ogniskowe zmiany w tkankach miękkich, ogniskowe erozje kostne <u>MRI</u> : zmiany w tkankach miękkich, ogniskowe wzmocnienia wyściółki zatok przynosowych	<u>CT i/lub MRI</u> : zmiany wzmacniające pierścień wokół ropnia, mózgowe niedokrwienie korowe i podkorowe z lub bez nakładających się krwiaków, zgrubienia błony śluzowej zatoki przynosowej z wtórnym śródczaszkowym wzmocnieniem opony zgodnym z bezpośrednim przedłużeniem zatok	–	–	–
rokowanie						
bd.	złe	bd.	bardzo złe	złe	bardzo złe	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

2.1.4 Epidemiologia

Świat

Dane epidemiologiczne dotyczące inwazyjnej aspergilozy nie są jednoznaczne. Odnotowano, że globalnie inwazyjna aspergilloza dotyczy rocznie ponad 300 000 pacjentów spośród 10 mln chorych z grupy ryzyka (*Firacative 2020*). Szacuje się, że inwazyjna aspergiloza stanowi około 10-20% wszystkich infekcji grzybiczych. Najwięcej przypadków rozpoznania IA stwierdza się u pacjentów po allogenicznym przeszczepie HSCT – 10-20%. U tych chorych odnotowuje się również najwyższą śmiertelność z tego powodu (*AWA Voriconazol Polpharma 2015*). Z kolei, wśród pacjentów z ostrą białaczką zachorowalność na IA dotyczy ponad 6% pacjentów (*Maschmeyer 2007*). Duże, retrospektywne badanie włoskie przeprowadzone w populacji pacjentów z nowotworami hematologicznymi wykazało, że IA występuje u 2,6%, a wśród pacjentów z AML częstość występowania sięga 12%. U chorych po przeszczepie allo-HCT częstość rozpoznawania IA zawiera się w zakresie od 5,8 do 10% w zależności od rodzaju przeszczepu i intensywności leczenia immunosupresyjnego. U ponad 90% pacjentów z IA występuje postać płucna (*Gil 2020*).

Pomimo dostępności do wysoce aktywnych technologii przeciwgrzybiczych oraz implementacji strategii prewencyjnej wśród pacjentów hematoonkologicznych inwazyjna aspergiloza w dalszym ciągu wiąże się z ekstremalnie wysoką śmiertelnością na poziomie 60-70% (*Firacative 2020*). Śmiertelność pacjentów z IA leczonych konwencjonalnie oraz po allo-HCT wynosi odpowiednio 27% i 40% (*Gil 2020*). W tabeli poniżej podsumowano częstość rozpoznania IA u poszczególnych chorych wraz z częstością występowania zgonów.

Tabela 7. Zachorowalność i śmiertelność na IA wśród poszczególnych pacjentów (*Maschmeyer 2007*).

Pacjenci	Zachorowalność (%)	Śmiertelność (%)
Ostra białaczka	5-24	30-40
HSCT	10	60
Przeszczep narządu litego	11-14	50-60
Inne przyczyny niedoboru odporności (oparzenia, AIDS, alemtuzumab, terapia w ramach IT)	4-7	70-85

Najbardziej inwazyjne postaci zakażeń są wywoływane przez *Aspergillus fumigatus*. W raporcie uwzględniającym 218 zakażeń w 24 ośrodkach w USA 67% było wywołanych tym patogenem. U 13% odnotowano zakażeniem *A. flavus*, u 9% *A. Niger* i u 7% *A. terreus* (*Kauffman 2019*).

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

Dane dotyczące epidemiologii inwazyjnej aspergilozy w populacji polskich pacjentów są znacznie ograniczone. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono informacje przedstawiające zapadalność na IA w Danii w 2007 r., która wynosiła 0,9-1,1:100 000/rok. Podobne wartości uzyskano w badaniu oceniającym zapadalność wśród pacjentów we Francji. W 2001 roku wskaźnik zachorowalności wyniósł 1,1:100 000, a w 2010 r. – 1,8:100 000 (*Dzierżanowska 2015*). Należy jednak zwrócić uwagę, że wiele zakażeń jest przeoczonych. W japońskim badaniu przeprowadzonym w latach 1898-2009 r. zakażenia grzybicze były stwierdzane w badaniach autopsyjnych u 4,5%, w tym prawie 50% dotyczyło zakażeń *Aspergillus*. Z kolei, w badaniu amerykańskim wśród pacjentów zmarłych z powodu nowotworów onkologicznych częstość występowania zakażenia *Aspergillus* wynosiła 0,12-0,14:100, a w latach 2004-2008 0,07:100 (*Danion 2019*).

2.1.5 Obciążenie społeczne i ekonomiczne

Ocena kosztów ponoszonych przez społeczeństwo w związku z chorobowością na aspergilozę stanowi istotny element związany z analizowanym problemem decyzyjnym. Oszacowanie całkowitych kosztów ponoszonych przez społeczeństwo jest trudne ze względu na strukturę rzeczywistego obciążenia społeczno-ekonomicznego. Aspergiloza jest przyczyną uciążliwych objawów i prowadzi do znacznego upośledzenia sprawności chorych, co z kolei przekłada się na przedwczesne zakończenie pracy zarobkowej. Warto zauważyć, że choroba ta związana jest z wysoką śmiertelnością, co może przekładać się na niskie liczby chorych uwzględnianych w statystykach ZUS. Zgodnie z danymi uzyskanymi z portalu statystycznego Zakładu Ubezpieczeń Społecznych z powodu aspergilozy w 2020 roku wydano 96 zaświadczeń o czasowej niezdolności do pracy o łącznej liczbie dni absencji chorobowej wynoszącej 1 955. Liczba ta jest niższa w porównaniu z rokiem poprzednim (*ZUS 2021*). Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 8. Absencja chorobowa pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 B44 (*ZUS 2021*).

Rok	Liczba dni absencji chorobowej	Liczba zaświadczeń lekarskich
2020	1 955	96
2019	2 605	117
2018	2 131	98
2017	2 239	102
2016	1 787	78
2015	1 795	68

Po wyczerpaniu pełnego zasiłku chorobowego, ubezpieczonemu, który nadal jest niezdolny do pracy przysługuje świadczenie rehabilitacyjne w wymiarze 12 miesięcy, o ile rokowanie daje szansę na powrót do pracy w trakcie jego trwania. W 2020 roku orzeczenia pierwszorazowe lekarzy orzeczników, w których ustalone zostało uprawnienie do świadczenia rehabilitacyjnego z tytułu rozpoznania B44 wg klasyfikacji ICD-10 otrzymały 4 osoby. Natomiast orzeczenia ponowne otrzymały 2 osoby. Szczegółowe dane dotyczące orzeczeń uprawniających do świadczenia rehabilitacyjnego dla pacjentów z rozpoznaniem B44 zostały przedstawione w tabeli poniżej (ZUS 2021).

Tabela 9. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne uprawniające do świadczenia rehabilitacyjnego dla rozpoznania ICD-10: B44 (ZUS 2021).

rok	pierwszorazowe				ponowne			
	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
2020	4	3	1	-	2	2	-	-
2019	4	2	2	-	3	2	1	-
2018	6	5	1	-	2	2	-	-
2017	5	4	1	-	6	6	-	-
2016	1	1	-	-	3	3	-	-
2015	1	1	-	-	2	2	-	-

W przypadku wyczerpania możliwości świadczenia rehabilitacyjnego określonego powyżej, lub gdy szacunkowy czas powrotu do zdrowia po wykorzystaniu pełnego wymiaru zasiłku chorobowego wynosi powyżej 12 miesięcy, choremu przysługuje prawo do pobierania renty z tytułu niezdolności do pracy o charakterze czasowym lub stałym. Prawo to realizowane jest na podstawie orzeczenia wydawanego przez lekarzy orzeczników ZUS. Orzeczenie może mieć charakter pierwszorazowy, gdy chory nie pobierał wcześniej takiego świadczenia, lub stanowić orzeczenie ponowne – ustalające zasadność świadczeń ZUS wobec utrzymującej się niezdolności do pracy po upływie czasu określonego w poprzednim orzeczeniu o przyznanie renty chorobowej. W roku 2020 ogółem wydano 2 pierwszorazowe i 10 ponownych orzeczeń rentowych. Szczegółowe dane dotyczące orzeczeń przedstawiono w tabeli poniżej (ZUS 2021).

Tabela 10. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne dla celów rentownych spowodowane rozpoznaniem ICD-10 B44 (ZUS 2021).

rok	pierwszorazowe				ponowne			
	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
ogółem								

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

rok	pierwszorazowe				ponowne			
	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
2020	2	2	-	-	10	9	1	-
2019	1	1	-	-	4	3	1	-
2018	1	-	1	-	7	6	1	-
2017	2	2	-	-	6	4	2	-
2016	3	3	-	-	2	2	-	-
2015	2	1	-	1	10	9	1	-
niezdolność do samodzielnej egzystencji								
2020	-	-	-	-	-	-	-	-
2019	-	-	-	-	1	-	1	-
2018	-	-	-	-	-	-	-	-
2017	-	-	-	-	2	2	-	-
2016	-	-	-	-	-	-	-	-
2015	1	-	-	1	2	2	-	-
całkowita niezdolność do pracy								
2020	1	1	-	-	5	5	-	-
2019	1	1	-	-	3	3	-	-
2018	1	-	1	-	4	3	1	-
2017	1	1	-	-	2	1	1	-
2016	2	2	-	-	1	1	-	-
2015	-	-	-	-	6	5	1	-
częściowa niezdolność do pracy								
2020	1	1	-	-	5	4	1	-
2019	-	-	-	-	-	-	-	-
2018	-	-	-	-	3	3	-	-
2017	1	1	-	-	2	1	1	-
2016	1	1	-	-	1	1	-	-
2015	1	1	-	-	2	2	-	-

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

2.1.6 Leczenie inwazyjnej aspergilozy

Leczenie inwazyjnej aspergilozy uwzględnia wczesne zastosowanie terapii przeciwgrzybiczej. U poszczególnych pacjentów korzystne może być również leczenie chirurgiczne. W terapii pacjentów z inwazyjną aspergilozą wyróżnia się trzy grupy leków, które mogą być zastosowane: polieny, azole i echinokandyny. W ramach terapii wstępnej zazwyczaj rekomenduje się monoterapię worykonazolem lub izawukonazolem. W niektórych przypadkach skuteczna może okazać się kombinacja worykonazolu z echinokandynami. W przypadku nietolerancji worykonazolu alternatywnie można stosować izawukonazol. Wśród innych opcji terapeutycznych wyróżnia się preparaty amfoterycyny B (liposomalnej lub zawieszanej w kompleksach lipidowych). W przypadku pacjentów z oporną na leczenie lub postępującą postacią choroby zaleca się zmianę leku przeciwgrzybiczego. Korzystna może okazać się terapia skojarzona worykonazolu lub innych azoli jak izawukonazol lub pozakonazol z echinokandynami. Zazwyczaj nie kojarzy się amfoterycyny B z lekami z grupy triazoli (*Patterson 2020*).

Zakres leków skutecznych i dostępnych w leczeniu inwazyjnej aspergilozy jest daleki od ideału. Polieny stanowiące podstawę leczenia przeciwgrzybicznego cechują się ograniczoną rolą z uwagi na profil bezpieczeństwa oraz drogę podania (dożylna). Przeciwnie, bezpieczną terapię stanowią echinokandyny, jednak dowody na ich skuteczność w leczeniu inwazyjnej choroby grzybiczej nie są jednoznaczne. Pozakonazol jest użyteczny w leczeniu ratunkowym, brak danych dotyczących możliwości jego zastosowania w leczeniu pierwszego wyboru. Worykonazol stanowi technologię lekową rekomendowaną przez towarzystwa międzynarodowe jako postępowanie pierwszego wyboru w leczeniu inwazyjnej aspergilozy, należy jednak pamiętać o licznych interakcjach lekowych, zmienności farmakokinetycznej oraz krótkotrwałych ostrych toksycznościach (*CADTH 2019a*).

W 2018 r. opracowano punktację odzwierciedlającą najsilniejsze zalecenia z aktualnych, w momencie opracowywania dokumentu, wytycznych dla pacjentów hematoonkologicznych i biorców przeszczepów. Skala może być wykorzystana do kontroli przestrzegania wytycznych w codziennej praktyce klinicznej, a tym samym ma na celu wspieranie zarządzania terapiami przeciwgrzybiczymi. Skalę EQUAL odnoszącą się do inwazyjnej aspergilozy opracowano na podstawie kluczowych rekomendacji wytycznych opublikowanych przez ESCMID (z ang. *European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases*), ECMM (z ang. *European Confederation of Medical Mycology*), ERS (z ang. *European Respiratory Society*), IDSA (z ang. *Infectious Diseases Society of America*) oraz IDWP-GSHMO (z ang. *Infectious Diseases*

Working Party of the German Society for Hematology and Medical Oncology). Zalecenia zostały pogrupowane w trzy główne składowe dotyczące rozpoznania, leczenia i obserwacji (Cornely 2018).

Tabela 11. EQUAL Aspergillosis Score 2018 (Cornely 2018).

Punktacja aspergilozy (EQUAL Aspergillosis Score 2018)																										
ROZPOZNANIE	Neutropenia > 10 dni lub allo-HSCT → profilaktyka z aktywnym lekiem przeciwgrzybicznym <u>lub</u> badanie przesiewowe GM 2-3x/tydz. 3 pkt																									
	Przetrwiała gorączka 72-96 godzin → TK 3 pkt																									
	Naciek płuc → BAL																									
	▪ Galaktomanna 1 pkt																									
	▪ Mikroskopia bezpośrednia 1 pkt																									
	▪ Posiew 1 pkt																									
	▪ PCR na grzyby (pan-fungal, <i>Aspergillus</i> , <i>Mucorales</i>) 1 pkt																									
	Posiew dodatni – Aspergillus:																									
	▪ Identyfikacja gatunku 1 pkt																									
	▪ Badanie wrażliwości 1 pkt																									
I LINIA	Choroba oporna → badanie histologiczne																									
	▪ Barwienie srebrem (<i>silver stain</i>) 1 pkt																									
	▪ PAS 1 pkt																									
	▪ Widoczne strzępki – diagnostyka molekularna 1 pkt																									
I LINIA	Izawukonazol <u>lub</u> worykonazol <u>lub</u> po wcześniejszej profilaktyce przeciwgrzybiczej: liposomalna amfoterycyna B <u>lub</u> kaspofungina 5 pkt																									
	Worykonazol bez TDM (docelowy zakres 1-5,5 mg/l) 4 pkt																									
DALSZY OPIEKI	TK w 7. dniu 2 pkt																									
	TK w 14. dniu 3 pkt																									
	TK w 21. lub 28. dniu 21 pkt																									
<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Maksymalna punktacja</th> <th>Posiew dodatni</th> <th>Choroba oporna</th> <th>Posiew dodatni + choroba oporna</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Rozpoznanie</td> <td>10</td> <td>12</td> <td>13</td> <td>15</td> </tr> <tr> <td>Leczenie</td> <td></td> <td></td> <td>5</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Dalsza opieka</td> <td></td> <td></td> <td>7</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Razem</td> <td>22</td> <td>24</td> <td>25</td> <td>27</td> </tr> </tbody> </table>			Maksymalna punktacja	Posiew dodatni	Choroba oporna	Posiew dodatni + choroba oporna	Rozpoznanie	10	12	13	15	Leczenie			5		Dalsza opieka			7		Razem	22	24	25	27
	Maksymalna punktacja	Posiew dodatni	Choroba oporna	Posiew dodatni + choroba oporna																						
Rozpoznanie	10	12	13	15																						
Leczenie			5																							
Dalsza opieka			7																							
Razem	22	24	25	27																						

GM – galaktomannan; HSCT – przeszczep komórek krwiotwórczych (z ang. *hematopoietic stem cell transplantation*); TK – tomografia komputerowa; BAL – przezoskrzelowa biopsja płuca (z ang. *bronchoalveolar lavage*); PAS – *periodic acid-Schiff*.

Narzędzie EQUAL Aspergillosis Score 2018 to składająca się z 16 elementów skala. Maksymalna punktacja możliwa do uzyskania w powyższej skali zawiera się w zakresie od 22 do 27 punktów w zależności od przebiegu. Liczba punktów jest wyższa u chorych z dodatnim posiewem oraz z chorobą oporną na leczenie, co odzwierciedla więcej punktów decyzyjnych i większą złożoność postępowania z chorymi (Cornely 2018).

2.1.7 Wytyczne praktyki klinicznej

Przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było odnalezienie aktualnych wytycznych praktyki klinicznej dotyczących postępowania u dorosłych pacjentów z inwazyjną aspergilozą. W celu przedstawienia wyłącznie najbardziej aktualnych zaleceń wyszukiwanie wytycznych zagranicznych ograniczono do publikacji z lat 2016-2021. Dokumenty odnoszące się do tego zagadnienia zostały opublikowane przez:

- *American Society of Transplantation and Cellular Therapy* oraz *Transplant Infectious Disease Special Interest Group* – 2021;
- *National Comprehensive Cancer Network* – 2021;
- *Polish Society of Hematology and Blood Transfusion, Polish Society of Pediatric Oncology and Hematology* oraz *Polish Adult Leukemia Study Group* – 2020;
- Rekomendacje opracowane przez Ministerstwo Zdrowia w ramach programu „Narodowy Program Ochrony Antybiotyków” – 2020;
- *Infectious Diseases Working Party of the German Society of Hematology and Medical Oncology* – 2019;
- *American Society of Transplantation – Infectious Diseases Community of Practice* – 2019;
- *The Study Group of Fungal Infections (GEMICOMED) from the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC)* – 2018;
- *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* oraz *Excellence Centre of Medical Mycology* i *European Respiratory Society* – 2018;
- *European Conference on Infections in Leukemia* – 2017;
- *Infectious Diseases Society of America* – 2016.

Ponadto odnaleziono publikację *Dzierżanowska-Fangrat 2015* podsumowującą rekomendacje dotyczące terapii inwazyjnej choroby grzybiczej u pacjentów z nowotworami hematologicznymi lub poddawanych przeszczepieniu komórek krwiotwórczych, w której zawarto również zalecenia dotyczące leczenia inwazyjnej aspergilozy. Należy jednak zwrócić uwagę, że niniejsze rekomendacje powstały w oparciu o europejskie opracowanie *ECIL-5*.

Data ostatniego wyszukiwania: 28.09.2021 r.

2.1.7.1 Wytyczne kliniczne krajowe

2.1.7.1.1 *Polish Society of Hematology and Blood Transfusion, Polish Society of Pediatric Oncology and Hematology oraz Polish Adult Leukemia Study Group*

Odnaleziono wytyczne praktyki klinicznej opublikowane w 2020 r. przez *Polish Society of Hematology and Blood Transfusion, Polish Society of Pediatric Oncology and Hematology* oraz *Polish Adult Leukemia Study Group* dotyczące leczenia przeciwgrzybiczego u dorosłych i dzieci ze schorzeniami hematoonkologicznym (*Gil 2020*).

W leczeniu inwazyjnej aspergilozy dorosłych polscy eksperci zalecają w pierwszej kolejności zastosowania **worykonazolu** lub **izawukonazolu**. Leczenie worykonazolem powinno być rozpoczęte od dawki dożylniej 2x6 mg/kg m.c. w pierwszym dniu, a następnie 2 x 4 mg/kg. Zaleca się monitorowanie stężenia leku z uwagi na różnorodną farmakokinetykę worykonazolu. Wśród możliwych, odwracalnych zdarzeń niepożądanych, które trzeba mieć na uwadze podczas terapii worykonazolem należy pamiętać o komplikacjach nerkowych, wątrobowych i ocznych. Pojawienie się tych powikłań jest wskazaniem do przerwania leczenia. Wśród odległych zdarzeń niepożądanych terapii wyróżnia się zwiększone ryzyko występowania raka skóry. Autorzy zwracają uwagę na zbliżoną skuteczność izawukonazolu do worykonazolu oraz na korzystniejszy profil bezpieczeństwa, a także dostępną formę podawania – dożylną i doustną. W leczeniu IA zastosowanie znajdują również **liposomalna amfoterycyna B** oraz **amfoterycyna B w kompleksach lipidowych**, które są rekomendowane do stosowania w przypadku oporności lub nietolerancji azoli oraz u pacjentów otrzymujących profilaktykę azolami II generacji (pozakonazol, worykonazol). Nie zaleca się stosowania dezoksycholowej amfoterycyny B z uwagi na dostępność bardziej skutecznych i bezpiecznych terapii. **Kaspofungina** może być stosowana w leczeniu IA w monoterapii oraz w skojarzeniu z worykonazolem lub amfoterycyną B w leczeniu II wyboru IA. W powyższym wskazaniu zastosowanie znajduje również monoterapia amfoterycyną. U niektórych pacjentów korzystne może być opracowanie chirurgiczne – szczególnie w przypadku lokalizacji zmiany w okolicach dużego naczynia, krwiopłucia z pojedynczej zmiany (alternatywą jest embolizacja) oraz zmiany zlokalizowanej pozapłucnie, w tym zmiany w OUN. Dodatkowo można rozważyć leczenie chirurgiczne mające na celu redukcję masy guza. Czas trwania leczenia nie jest precyzyjnie określony i zależy od indywidualnej sytuacji pacjenta. Leczenie może trwać od 3 do 50 tygodni. Zdaniem międzynarodowych towarzystw naukowych leczenie nie powinno być krótsze niż 6-12 tygodni. Terapia przeciwgrzybicza powinna być kontynuowana podczas leczenia immunosupresyjnego aż do ustąpienia objawów (*Gil 2020*).

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

2.1.7.1.2 Rekomendacje opracowane przez Ministerstwo Zdrowia w ramach programu „Narodowy Program Ochrony Antybiotyków”

W 2020 r. opublikowano dokument „Rekomendacje diagnostyki, terapii i profilaktyki antybiotykowej zakażeń w szpitalu – 2020” finansowany ze środków Ministra Zdrowia w ramach programu zdrowotnego „Narodowy Program Ochrony Antybiotyków na lata 2016-2020”. W dokumencie tym sformułowano również zalecenia dotyczące terapii u chorych z inwazyjnymi zakażeniami grzybiczymi, w tym inwazyjną aspergilozą (Żukowska 2020).

U pacjentów z neutropenią leczenie I rzutu inwazyjnej aspergilozy obejmuje podanie **worykonazolu** (400 mg [6 mg/kg] co 12 godz. przez 1 dobę, następnie 200 [4 mg/kg] co 12 godz.) lub **izawukonazol** (200 mg co 8 godz. przez 1-2 dni, następnie 200 mg co 24 godz.). Leczenie alternatywne polega na podawaniu **formy liposomalnej amfoterycyny B** (3 mg/kg/dobę). Czas leczenia powinien wynosić 6-12 tygodni w zależności od ciężkości i czasu trwania immunosupresji, umiejscowienia grzybicy i ustępowania objawów zakażenia (Żukowska 2020).

Chorym z infekcyjnym zapaleniem wsierdza o etiologii *Aspergillus spp.* zaleca się: terapię początkową **worykonazolem** lub **formami lipidowymi amfoterycyny B** oraz terapię supresyjną **worykonazolem** (Żukowska 2020).

2.1.7.1.3 Polska adaptacja wytycznych ECIL-5 (Dzierżanowska-Fangrat 2015)

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono również publikację z 2015 r. stanowiącą rekomendacje terapii inwazyjnej choroby grzybiczej u pacjentów z nowotworami hematologicznymi lub poddawanych przeszczepieniu komórek krwiotwórczych, w której zawarto również zalecenia dotyczące leczenia inwazyjnej aspergilozy. Należy jednak zwrócić uwagę, że niniejsze rekomendacje powstały w oparciu o europejskie opracowanie ECIL-5 (Dzierżanowska-Fangrat 2015).

Leczeniem z wyboru w IA uznano **worykonazol**. Natomiast w przypadku nietolerancji worykonazolu lub terapii z użyciem worykonazolu w okresie przed rozpoznaniem IA, zaleca się stosowanie preparatów lipidowych amfoterycyny B. W ramach terapii ratunkowej (leczenie II linii) IA, po niepowodzeniu worykonazolu istnieje szereg opcji o sile rekomendacji BII (Dzierżanowska-Fangrat 2015). W tabeli poniżej podsumowano odnalezione zalecenia dotyczące leczenia IA.

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 12. Rekomendacje w zakresie terapii I i II linii w oparciu o opracowanie ECIL-5 (Dzierżanowska-Fangrat 2015).

I linia			II linia		
lek	rekomendacja	uwagi	lek	rekomendacja	uwagi
worykonazol	A1	D1: 2x6 mg/kg, następnie 4 mg/kg (leczenie początkowo p.o.: CIII)	L-AmB	BII	Brak danych w niepowodzeniu worykonazolu
L-AmB	BI	3 mg/kg	ABCL	BII	Brak danych w niepowodzeniu worykonazolu
ABLC	BII	5 mg/kg	kasofungina	BII	Brak danych w niepowodzeniu worykonazolu
kaspofungina	CII		itrakonazol	CIII	Dane niewystarczające
itrakonazol	CIII		Pozakonazol	BII	Brak danych w niepowodzeniu worykonazolu
worykonazol + anidulafungina	CI		Worykonazol	BII	Jeśli nie stosowany w I rzucie
inne	CIII		Leczenie skojarzone	BII	
D-AmB	A1 – przeciw stosowaniu				

2.1.7.2 Wytyczne kliniczne zagraniczne

2.1.7.2.1 American Society of Transplantation and Cellular Therapy oraz Transplant Infectious Disease Special Interest Group (ASTCT/TID-SIG)

W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano opublikowane w 2021 r. amerykańskie rekomendacje *American Society of Transplantation and Cellular Therapy* oraz *Transplant Infectious Disease Special Interest Group* dotyczące profilaktyki i leczenia zakażeń u chorych poddawanych przeszczepieniu komórek krwiotwórczych macierzystych (HCT, z ang. *hematopoietic cell transplantation*) (ASTCT/TIDSIG 2021).

Pacjentom po HCT, u których w ramach profilaktyki stosowano flukonazol lub echinokandyny w ramach I linii leczenia zaleca się stosowanie **worykonazolu** (A-II) lub alternatywnie (wg kolejności wymieniania) **izawukonazolu** (A–II), **pozakonazolu** (A-III) oraz **liposomalnej amfoterycyny B** (A-II). Jak podkreślono, w przypadku zakażenia obejmującego OUN terapiami z wyboru są **worykonazol** lub **izawukonazol**, z uwagi na ich doskonałe właściwości przenikania bariery krew-mózg; leki te powinny być stosowane do momentu stwierdzenia ponownego rozwoju lub postępu choroby (A-II). W przypadku niemożliwości ich zastosowania rekomenduje się podanie **liposomalnej amfoterycyny B** (C-II). Optymalne postępowanie u chorych z przełomowym zakażeniem w trakcie terapii triazolami nie zostało wypracowane, jednak zaleca się stosowanie **liposomalnej amfoterycyny B** (C-III). **Skojarzenie echinokandyn z triazolem** 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

liposomalną amfoterycyną B może być wykorzystane, jeśli istnieją mocne dowody na prawdopodobne lub potwierdzone zakażenie (C-I) (ASTCT/TIDSIG 2021).

2.1.7.2.2 National Comprehensive Cancer Network (NCCN)

Odnaleziono wytyczne praktyki klinicznej opracowane przez amerykańskie towarzystwo *National Comprehensive Cancer Network* opublikowane w 2021 r., które dotyczyły profilaktyki i leczenia zakażeń u pacjentów onkologicznych (NCCN 1.2021).

Wśród preparatów stosowanych do leczenia inwazyjnej aspergilozy wyróżniono: azole, formułacje amfoterycyny B oraz echinokandyny. Standardem postępowania w leczeniu I wyboru u pacjentów z inwazyjną aspergilozą jest **worykonazol** (kategoria 1). Zwraca się uwagę na zwiększone ryzyko rozwoju raka płaskonabłonkowego i hiperfosfatemii w przypadku długotrwałego stosowania. Dożylnie stosowanie tej terapii powinno być wdrażane z ostrożnością z uwagi na ryzyko istotnego uszkodzenia nerek. **Izawukonazol** jest rekomendowany przez ekspertów NCCN do stosowania w leczeniu aktywnej inwazyjnej aspergilozy u pacjentów onkologicznych lub po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych u chorych nietolerujących lub po niepowodzeniu terapii przeciwgrzybiczej I wyboru. Autorzy podkreślają, że powyższa technologia może powodować skrócenie odstępu QTc. W leczeniu aktywnej inwazyjnej aspergilozy zastosowanie znajduje również **itrakonazol** jednak należy pamiętać o działaniu inotropowym ujemnym leku i przeciwwskazaniach do jego zastosowania u chorych z istotną niewydolnością skurczową serca. Skuteczność w leczeniu zakażeń *Aspergillus* odnotowano również w przypadku zastosowania **pozakonazolu**, szczególnie w przypadkach opornych infekcji. Szerokim aspektem aktywności przeciwgrzybiczej w obrębie grzybów *Aspergillus* cechują się również **formułacje amfoterycyny B**, przy czym formuły lipidowe wiążą się z obniżoną nefrotoksycznością oraz toksycznością związaną z infuzją w porównaniu do amfoterycyny dezoksycholowej. **Echinokandyny** (szczególnie kaspofungina) mogą być rozważone w leczeniu II lub kolejnych liniach inwazyjnej aspergilozy. Na uwagę zwraca słaba penetracja ośrodkowego układu nerwowego oraz niska skuteczność w postaci ocznej. Echinokandyny charakteryzują się bardzo korzystnym profilem bezpieczeństwa (kategoria 2A) (NCCN 1.2021).

2.1.7.2.3 Infectious Diseases Working Party of the German Society of Hematology and Medical Oncology (AGIHO-DGHO)

Odnaleziono zaktualizowane wytyczne praktyki klinicznej 2019 opracowane przez towarzystwo *Infectious Diseases Working Party of the German Society of Hematology and Medical Oncology* 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

opublikowane w marcu 2020 r. dotyczące leczenia inwazyjnej choroby grzybiczej u pacjentów z chorobami nowotworowymi (AGIHO-DGHO 2019).

W wytycznych przedstawiono zalecenia dotyczące leczenia inwazyjnej aspergilozy płucnej, zatok przynosowych oraz ośrodkowego układu nerwowego. Rekomendacje dotyczące leczenia inwazyjnej aspergilozy płucnej i zatok przynosowych są takie same. W leczeniu I wyboru powyższych postaci zalecono **izawukonazol** i **worykonazol** wskazując na podobną skuteczność obu technologii [AI], przy czym profil bezpieczeństwa oceniono jako bardziej korzystny w przypadku leczenia izawukonazolem [AII]. Efektywną alternatywą dla powyższego leczenia jest **liposomalna amfoterycyna B** [AII]. Dla wybranych ciężko chorych pacjentów z nowotworami hematologicznymi korzystną alternatywą może być również leczenie **worykonazolem z anidulafunginą** [BI]. W ramach leczenia I wyboru nie rekomenduje się zastosowania echinokandyn [CII], dezoksycholanu amfoterycyny B w zawieszynie koloidalnej lub amfoterycyny B w kompleksach lipidowych [DI]. W ramach terapii ratunkowej równie skuteczne są **liposomalna amfoterycyna B**, **kaspofungina**, **pozakonazol** oraz **worykonazol** [BII]. Ponadto, zaleca się zmianę leku przeciwgrzybiczego na inną klasę niż stosowany w leczeniu I wyboru [CIII]. Leczenie powinno trwać do momentu całkowitego ustąpienia objawów choroby lub ich ograniczenia do bliznowacenia pozapalnego, które mogą utrzymywać się do 12 tyg. Leczenie powinno być kontynuowane w czasie trwania granulocytopenii [BIII]. Z kolei, w leczeniu aspergilozy ośrodkowego układu nerwowego leczeniem pierwszego wyboru jest **worykonazol** [AII]. Autorzy wskazują jednak, że na podstawie niedawno opublikowanego badania retrospektywnego *Schwartz 2019* zwraca się uwagę na **izawukonazol**, który cechuje się zbliżoną skutecznością oraz dodatkową aktywnością przeciwko grzybom z gatunku *Mucor* [AII]. W przypadku przeciwwskazań, nietolerancji lub niewystarczającej odpowiedzi na worykonazol zastosowanie znajduje **liposomalna amfoterycyna B** [BIII]. Ponadto, w przypadkach pojedynczych zmian rekomendowane jest chirurgiczne wycięcie [AII] (AGIHO-DGHO 2019).

2.1.7.2.4 *American Society of Transplantation – Infectious Diseases Community of Practice (AST-IDCOP 2019)*

W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano amerykańskie rekomendacje dotyczące leczenia inwazyjnej aspergilozy u biorców przeszczepów narządów litych opublikowane w 2019 r. przez **American Society of Transplantation – Infectious Diseases Community of Practice**.

Według ekspertów lekiem z wyboru jest **worykonazol** [rekomendacja silna, poziom dowodów: wysoki]. Alternatywną opcją dla powyższej terapii są: **izawukonazol** i **liposomalna amfoterycyna B**

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

(preferencyjnie) [rekomendacja silna, poziom dowodów: wysoki]. Ponadto, liposomalna amfoterycyna B jest szczególnie rekomendowana w ramach I linii leczenia u pacjentów z niewydolnością wątroby. W przypadku oporności lub nietolerancji leczenia pierwszego wyboru można rozważyć leczenie **pozakonazolem** [rekomendacja silna, poziom dowodów: niski]. Wyróżnia się także możliwość zastosowania **echinokandyn** jednak są to terapie rekomendowane w leczeniu ratunkowym – nie zaleca się stosowania w ramach I linii leczenia. W warunkach ograniczonego dostępu do terapii, mimo słabego wchłaniania, terapią suboptymalną jest **itrakonazol**. Natomiast stosowanie konwencjonalnej postaci amfoterycyny B w postaci dezoksycholanu nie jest już rekomendowane z uwagi na liczne toksyczności. Preferowane są liposomalne formy leku, gdyż są mniej nefrotoksyczne. Obie postaci lipidowe amfoterycyna B są skuteczne w leczeniu inwazyjnej aspergilozy, jednak postać liposomalna jest lepiej tolerowana. Rutynowo nie rekomenduje się leczenia skojarzonego w ramach I linii, ale takie postępowanie może być rozważane w postępowaniu ratunkowym. Preferuje się kombinacje **echinokandyn** z **triazolami** lub **lipidowymi postaciami amfoterycyny B**, z wyłączeniem chorych z zakażeniami ośrodkowego układu nerwowego. W powyższym przypadku, z uwagi na słabą penetrację bariery krew-mózg przez echinokandyny, skuteczniejsze wydaje się zastosowanie skojarzenia worykonazolu i liposomalnej amfoterycyny B. Leczenie jest zazwyczaj prowadzone przez 12 tygodni, jednak rzeczywisty czas trwania terapii powinien być uzależniony od odpowiedzi klinicznej i radiologicznej (AST-IDCOP 2019).

2.1.7.2.5 *The Study Group of Fungal Infections from the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (GEMICOMED-SEIMC/REIPI)*

Odnaleziono hiszpańskie wytyczne praktyki klinicznej stanowiące podsumowanie zaleceń postępowania w leczeniu inwazyjnej aspergilozy opublikowane w 2018 r. przez towarzystwo *The Study Group of Fungal Infections (GEMICOMED) from the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC)*. W dokumencie opracowano rekomendacje dotyczące leczenia pacjentów ze schorzeniami hematoonkologicznym, po przeszczepie narządu litego, z inwazyjną aspergilozą u chorych przebywających na oddziale intensywnej terapii, z postacią IA ośrodkowego układu nerwowego, z innymi pozapłucnymi postaciami IA oraz zakażeniami wywołanymi grzybem opornym na azole (*GEMICOMED-SEIMC/REIPI 2018*).

W leczeniu IA u pacjentów ze schorzeniami hematoonkologicznymi leczeniem z wyboru są: **worykonazol** i **izawukonazol** [AI]. Alternatywą dla pierwszego wyboru jest **liposomalna amfoterycyna B**. Może być również stosowana w terapii ratunkowej u pacjentów nietolerujących lub opornych na worykonazol lub

izawukonazol lub z wirusowym zapaleniem wątroby, a także u pacjentów z podejrzaną lub potwierdzoną opornością na triazole lub, gdy zastosowanie triazoli nie jest pożądane z uwagi na interakcje lekowe. W leczeniu pierwszego wyboru nie są zalecane **echinokandyny** ani **pozakonazol** [AII], ale mogą stanowić opcję w leczeniu ratunkowym, gdy nie można zastosować innych azoli ani liposomalnej amfoterycyny B [BII]. Według ekspertów nie rekomenduje się leczenia skojarzonego jako terapii I wyboru, ale takie postępowanie może być rozważone u wybranych pacjentów hematologicznych z udokumentowaną IA [BI]. Najczęściej zalecanym schematem skojarzonym jest połączenie triazolu i echinokandyny, w szczególności worykonazolu z anidulafunginą [BI]. W leczeniu ratunkowym odpornej IA nie jest generalnie zalecane dodawanie innego leku do dotychczas prowadzonej terapii, niemniej podjęcie leczenia skojarzonego może być rozważone u wybranych pacjentów [CIII] (*GEMICOMED-SEIMS/REIPI 2018*).

W leczeniu pacjentów po przeszczepie narządu litego terapia powinna być zindywidualizowana w zależności od rodzaju przeszczepu, ciężkości IA oraz stosowanego leczenia immunosupresyjnego [AIII]. Leczeniem pierwszego wyboru jest **worykonazol** [AII]. Jeżeli stosowanie worykonazolu stanowi problem z uwagi na zwiększone ryzyko hepatotoksyczności, istotnych infekcji, nietolerancji lub reakcji alergicznej na azole zalecane jest leczenie **amfoterycyną B w postaci lipidowej**, jednak należy mieć na uwadze jej potencjalne działanie nefrotoksyczne (w szczególności u biorców nerki) [AIII]. U pacjentów z ciężkimi postaciami IA (np. zajęcie OUN lub zakażenie rozsiane), należy rozważyć rozpoczęcie leczenia w schemacie skojarzonym, co najmniej do uzyskania terapeutycznych stężeń worykonazolu [BII] (*GEMICOMED-SEIMS/REIPI 2018*).

Leczenie płucnej postaci IA u pacjentów hospitalizowanych na oddziale intensywnej terapii uwzględnia w pierwszym rzucie **worykonazol** [BII] oraz **izawukonazol i.v.** (u chorych z ciężką niewydolnością nerek) [BII]. Opcją alternatywną jest **liposomalna amfoterycyna B** [BII]; **echinokandyny** mogą być stosowane w leczeniu ratunkowym, preferencyjnie w leczeniu skojarzonym [CIII]. Dodatkowe stosowanie nebulizacji amfoterycyną B u chorych z płucną postacią AI nie jest zalecane [CIII] (*GEMICOMED-SEIMS/REIPI 2018*).

Leczenie aspergilozy zajmującej ośrodkowy układ nerwowy w terapii I wyboru również uwzględnia **worykonazol** [AIII], a najlepszą alternatywą w przypadku nietolerancji lub oporności na leczenie I wyboru jest **liposomalna amfoterycyna B** [AIII]. Doświadczenie kliniczne z pozakonazolem jest ograniczone; badania eksperymentalne sugerują, że pozakonazol jest równoważny amfoterycynie B i skuteczniejszy od itrakonazolu i kaspofunginy [CIII]. W momencie tworzenia wytycznych doniesienia literaturowe dotyczące terapii skojarzonych były ograniczone, jednak w eksperymentalnej aspergilozie OUN worykonazol

z liposomalną amfoterycyną B miał przewagę na innymi skojarzeniami i monoterapią [CIII]. Autorzy zwracają uwagę, że leczeniu zmian zlokalizowanych rekomenduje się przeprowadzanie zabiegów chirurgicznych [AIII]. Dokanałowe podawanie leków przeciwgrzybiczych lub bezpośrednio do zmiany chorobowej, jak również kortykosteroidy, nie są obecnie zalecane [CIII] (*GEMICOMED-SEIMS/REIPI 2018*).

W leczeniu innych postaci IA (w tym: zakażeń wewnątrznaczyniowych, zapalenia kości i szpiku, septycznego zapalenia stawów, zakażenia gałki ocznej i innych) postępowanie jest analogiczne jak w przypadku postaci płucnej (*GEMICOMED-SEIMS/REIPI 2018*).

Leczenie IA wywołanej izolatami opornymi na azole stanowi wyzwanie dla lekarzy klinicyistów. W terapii I wyboru rekomenduje się **amfoterycynę B** [AIII] lub **skojarzenie worykonazolu z echinokandyną** [CIII]. W rejonach z występowaniem oporności na azole >10% należy unikać monoterapii azolami w empirycznym leczeniu pierwszego wyboru ciężkich przypadków IA [BIII] (*GEMICOMED-SEIMS/REIPI 2018*).

Leczenie należy kontynuować przez min. 6-12 tyg.; w sposób zindywidualizowany, w zależności od stopnia i czasu trwania neutropenii i innych stanów immunosupresji, lokalizacji zakażenia i obserwowanej poprawy [BIII] (*GEMICOMED-SEIMS/REIPI 2018*).

2.1.7.2.6 *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases-Excellence Centre of Medical Mycology-European Respiratory Society (ESCMID-ECMM-ERS)*

Odnaleziono wytyczne praktyki klinicznej opracowane przez ekspertów towarzystw naukowych: **European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases** oraz **Excellence Centre of Medical Mycology** i **European Respiratory Society** opublikowane w 2018 r. uwzględniające wytyczne postępowania w leczeniu pacjentów z aspergilozą (*ESCMID-ECMM-ERS 2018*).

W leczeniu I wyboru postaci płucnej IA autorzy preferują zastosowanie **izawukonazolu** i **worykonazolu**, natomiast leczenie **liposomalną amfoterycyną B** określają jako umiarkowanie uzasadnione. Ponadto, nie rekomenduje się skojarzonych terapii przeciwgrzybiczych w leczeniu I wyboru. Czas trwania leczenia powinien być uzależniony od poprawy klinicznej, stopnia immunosupresji oraz odpowiedzi w badaniu obrazowym (*ESCMID-ECMM-ERS 2018*).

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 przedstawiono szczegółowe rekomendacje dotyczące leczenia I wyboru inwazyjnej aspergilozy.

Tabela 13. Szczegółowe rekomendacje dotyczące leczenia pierwszego wyboru IA (ESCMID-ECMM-ERS 2018).

Populacja	Cel leczenia	Interwencja	Siła rekomendacji	Jakość dowodów naukowych
Choroba płucna				
1) Neutropenia (nie u biorców allo-HSCT) 2) Allo-HSCT (w trakcie neutropenii) 3) Allo-HSCT (bez neutropenii) lub inni pacjenci bez neutropenii	Poprawa częstości odpowiedzi i przeżycia	Izawukonazol 200 mg i.v. tid w dniach 1-2, następnie 200 mg qd p.o.	A	1)I / 2)IIt / 3)IIt
		Worykonazol 2x6 mg/kg IV (p.o. 400 mg bid) w dniu 1, następnie 2-4 mg/kg i.v. (p.o. 200-300 mg bid)	A	1)I / 2)lit / 3)lit
		Liposomalna amfoterycyna B 3 mg/kg	B	1)II / 2)lit / 3)lit
		Skojarzenie worykonazolu 6/4 mg/kg bid (po 1 tyg możliwe p.o. (300 mg bid)) + anidulafungins 200/100 mg	C	1)I / 2)lit / 3)lit
		Kaspofungina 70 mg qd w dniu 1, następnie 50 mg qd (jeżeli waga <80 kg)	C	1)II / 2)II / 3)II
		Itraconazol 200 mg q12h i.v.w dniu 1, Następnie 200 mg/qd	C	1)III / 2)lit,a/3)lit,a
		Amfoterycyna B kompleksy lipidowe 5 mg/kg	C	1)III / 2)III / 3)III
		Mikafungina 100 mg	C	1)III / 2)III / 3)III
		Amfoterycyna B zawiesina koloidalna 4-6 mg/kg	D	1)II / 2)lit / 3)lit
		Konwencjonalna amfoterycyna B 1-1.5 mg/kg	D	1) II/2)lit / 3)lit
		Inne schematy skojarzone	D	1)III /2)III / 3)III
Krwioplucie zagrażające życiu	Pomost do czasu odtworzenia neutrofilów	Arterial embolization, emergency surgical intervention	B	III
Choroba poza płucami				
Podejrzewana lub udokumentowana IA OUN	Poprawa częstości odpowiedzi i przeżycia	Chirurgiczne opracowanie, jeżeli możliwe	A	IIu
		Worykonazol	A	IIu
		Pozakonazol	D	III
		Itraconazol	D	III
		Amfoterycyna B w postaciach lipidowych	B	III
		Konwencjonalna amfoterycyna B	D	I
		Echinokandyny	D	III
Podejrzanie kliniczne lub udokumentowana	Wyleczenie	Chirurgia	A	III

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	Cel leczenia	Interwencja	Siła rekomendacji	Jakość dowodów naukowych
IA zatok przynosowych				
IA zatok przynosowych (wszystkie stopnie pewności – od podejrzewanej do udokumentowanej)	Wyleczenie	Miejscowe leczenie przeciwgrzybicze	C	III
		Worykonazol	A	II ^t
		Liposomalna amfoterycyna B	A	II ^t
		Pozakonazol, itraconazol, echinokandyny	C	III
Pacjenci ze schorzeniami niehematologicznymi				
HIV		Worykonazol	A	III
Biorcy przeszczepu – serce		Itraconazol	C	III
Biorcy przeszczepu – dowolny narząd lity	Leczenie IA	Worykonazol	A	III
Biorcy przeszczepu – dowolny narząd		Liposomalna amfoterycyna B	A	II
Biorcy przeszczepu – dowolny narząd lity		Worykonazol + kaspofungina	B	II
Biorcy przeszczepu narządu łitego, jeżeli worykonazol jest przeciwwskazany		Kaspofungina	B	III

2.1.7.2.7 *European Conference on Infections in Leukemia (ECIL)*

W 2017 r. europejskie towarzystwo *European Conference on Infections in Leukemia* opublikowało kolejny dokument ECIL-6 stanowiący rekomendacje leczenia inwazyjnej kandydozy, aspergilozy i mukormykozy u pacjentów chorych na białaczkę i po przeszczepie komórek krwiotwórczych (HSCT) (*ECIL 2017*).

Rekomendacje dotyczące leczenia pierwszego wyboru:

- **worykonazol** (w dawce dziennej 2x6 mg/kg w dniu 1, następnie 2x4 mg/kg – AI; rozpoczęcie leczenia postacią p.o. – CIII);
- **izawukonazol** – AI (skuteczność porównywalna do worykonazolu, przy lepszej tolerancji);
- **liposomalna amfoterycyna B** w dawce 3 mg/kg/d – BI;
- **amfoterycyna B w kompleksach lipidowych** w dawce 5 mg/kg/d – BII;
- **amfoterycyna B w zawiesinie koloidalnej** – CI;
- **kaspofungina** – CII;
- **itraconazol** – CIII;
- **worykonazol + anidulafungina** – CI;

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

- inne schematy skojarzone – CIII;
- zalecenie niestosowania dezoksycholanu amfoterycyny B – AI (mniej skuteczna, bardziej toksyczna).

Z uwagi na brak wystarczających danych dla monoterapii pierwszego wyboru nie określono siły rekomendacji dla anidulafunginy, mikafunginy i pozakonazolu (ECIL 2017).

2.1.7.2.8 Infectious Diseases Society of America (IDSA)

Odnaleziono wytyczne praktyki klinicznej opracowane przez amerykańskie towarzystwo chorób zakaźnych *Infectious Diseases Society of America* dotyczące leczenia aspergilozy. Wytyczne stanowią aktualizację rekomendacji opublikowaną w 2016 r (IDSA 2016).

Autorzy wytycznych zawarli w dokumencie informacje dotyczące rekomendacji poszczególnych leków przeciwgrzybiczych oraz zaleceń terapii wybranych postaci inwazyjnej aspergilozy. Formułacje **amfoterycyny B** (dezoksycholan i postaci lipidowe) są odpowiednimi opcjami leczenia pierwszego wyboru i ratunkowego, gdy nie można zastosować worykonazolu; niemniej dezoksycholan powinien być zarezerwowany do stosowania w sytuacjach ograniczonych zasobów, gdy nie ma innych opcji; postaci lipidowe powinny być rozważane w przypadku przeciwwskazań lub nietolerancji azoli [rekomendacja silna; dowody umiarkowanej jakości]. Z kolei, **echinokandyny** są skuteczne w leczeniu ratunkowym (w monoterapii lub skojarzeniu), ale IDSA nie zaleca ich rutynowego stosowania w monoterapii w leczeniu pierwszego wyboru [rekomendacja silna; dowody umiarkowanej jakości]. Wyróżniono również możliwość leczenia IA **triazolami** – są to technologie preferowane u większości pacjentów zdaniem IDSA [rekomendacja silna, dowody wysokiej jakości] (IDSA 2016).

Eksperti IDSA zawarli szczegółowe rekomendacje poszczególnych postaci IA:

- postać płucna IA: rekomendowanym leczeniem pierwszego wyboru jest **worykonazol** [rekomendacja silna; dowody wysokiej jakości], opcje alternatywne obejmują **liposomalną amfoterycynę B** [rekomendacja silna; dowody umiarkowanej jakości], **izawukonazol** [rekomendacja silna; dowody umiarkowanej jakości] lub inne postaci lipidowe amfoterycyny B [rekomendacja słaba; dowody niskiej jakości]. U wybranych chorych z udokumentowanym zakażeniem można rozważyć zastosowanie skojarzenia worykonazolu z echinokandyną [rekomendacja słaba; dowody umiarkowanej jakości]. W leczeniu pierwszego wyboru nie jest zalecane stosowanie echinokandyn [rekomendacja silna; dowody umiarkowanej jakości]; mogą być stosowane w przypadku

przeciwwskazań do azoli i polienów [rekomendacja słaba; dowody umiarkowanej jakości]. Leczenie powinno być kontynuowane przez min. 6-12 tyg., zależnie od stopnia i czasu trwania immunosupresji, lokalizacji choroby i obserwowanej poprawy [rekomendacja silna; dowody niskiej jakości];

- postać oporna lub postępująca aspergilozy (leczenie ratunkowe): zalecane jest podejście zindywidualizowane, z uwzględnieniem gwałtowności, nasilenia i rozległości zakażenia, chorób współistniejących oraz wykluczenie pojawienia się nowego patogenu [rekomendacja silna; dowody niskiej jakości]. Zasadnicze strategie leczenia ratunkowego obejmują: (i) zmianę klasy leków przeciwgrzybiczych; (ii) zmniejszenie lub odwrócenie immunosupresji – jeśli jest to możliwe; (iii) w wybranych przypadkach chirurgiczne wycięcie zmian martwiczych. W leczeniu ratunkowym dodatkowy lek przeciwgrzybiczy może być dodany do dotychczas stosowanego; można również zastosować kombinację leków innych klas niż uprzednio stosowane [rekomendacja słaba; dowody umiarkowanej jakości]. U pacjentów, u których występuje działanie niepożądane w związku ze stosowanym lekiem przeciwgrzybiczym zalecana jest zmiana na lek innej klasy lub użycie opcjonalnego leku o odmiennym profilu działań niepożądanych [rekomendacja silna; dowody niskiej jakości]. Leki stosowane w leczeniu ratunkowym: **lipidowe postacie amfoterycyny B, mikafungina, kaspofungina, pozakonazol, itrakonazol**; w stosowaniu azoli należy wziąć pod uwagę wcześniejsze leczenie przeciwgrzybicze, czynniki związane z pacjentem, farmakokinetykę i możliwość oporności [rekomendacja silna; dowody niskiej jakości];
- postać aspergilozy z zajęciem OUN: w leczeniu pierwszego wyboru zalecany jest **worykonazol** [rekomendacja silna; dowody umiarkowanej jakości]. **Amfoterycyna B w postaciach lipidowych** powinna być zarezerwowana dla chorych nietolerujących lub opornych na worykonazol [rekomendacja silna; dowody umiarkowanej jakości];
- zapalenie wnętrza gałki ocznej wywołane przez *Aspergillus*: zalecane leczenie systemowe p.o. lub i.v. **worykonazolem** oraz doszkliskowe podawanie worykonazolu lub dezoksyholanu amfoterycyny B [rekomendacja silna; dowody niskiej jakości];
- postać IA z zajęciem zatok przynosowych – rola leczenia chirurgicznego: zalecane jest wdrożenie zarówno leczenia chirurgicznego, jak i systemowego – **worykonazol** lub **postać lipidowa amfoterycyny B** [rekomendacja silna; dowody umiarkowanej jakości];
- infekcyjne zapalenie wsierdzia, osierdzia i mięśnia sercowego wywołane przez *Aspergillus*: w infekcyjnym zapaleniu wsierdzia rekomendowana jest wczesna interwencja chirurgiczna w połączeniu z leczeniem przeciwgrzybiczym [rekomendacja silna; dowody umiarkowanej jakości];

w leczeniu pierwszego wyboru zalecane są **worykonazol** lub **lipidowa postać amfoterycyny B** [rekomendacja silna; dowody niskiej jakości]; po chirurgicznej wymianie zainfekowanej zastawki należy rozważyć dożywną terapię przeciwgrzybiczą [rekomendacja silna; dowody niskiej jakości]

- zapalenie kości i szpiku oraz septyczne zapalenie stawów wywołane przez *Aspergillus*: zalecana jest interwencja chirurgiczna (jeśli możliwa), w połączeniu z **worykonazolem** [rekomendacja silna; dowody umiarkowanej jakości];
- postać skórna aspergilozy: zmiany skórne mogą oznaczać zakażenie rozsiane; w związku z tym zalecane jest leczenie **worykonazolem** oraz ocena pierwotnego ogniska zakażenia [rekomendacja silna; dowody niskiej jakości]. W przypadkach rozwoju aspergilozy w miejscu oparzenia lub w masywnych ranach tkanek miękkich zalecane jest, poza leczeniem przeciwgrzybiczym, chirurgiczne opracowanie ogniska zakażenia [rekomendacja silna; dowody umiarkowanej jakości];
- zapalenie otrzewnej wywołane przez *Aspergillus*: zalecane natychmiastowe usunięcie cewnika z jamy otrzewnej, w połączeniu z systemowym leczeniem przeciwgrzybiczym **worykonazolem** [rekomendacja silna; dowody niskiej jakości];
- aspergiloza przełyku, żołądkowo-jelitowa i wątroby: sugerowane zastosowanie worykonazolu i konsultacja chirurgiczna, dla zapobieżenia powikłaniom krwotocznym, perforacji, niedrożności i zawałowi [rekomendacja słaba; dowody niskiej jakości]. W leczeniu pierwszego wyboru aspergilozy wątroby sugerowane leczenie przeciwgrzybicze worykonazolem lub lipidową postacią amfoterycyny B ; w przypadku niedrożności pozawątrobowych lub okołowątrobowych dróg żółciowych lub zlokalizowanych zmian opornych na farmakoterapię należy rozważyć interwencję chirurgiczną [rekomendacja słaba; dowody niskiej jakości];
- aspergiloza nerek: sugerowane połączenie farmakoterapii i interwencji urologicznej; niedrożność jednego lub obu moczowodów powinno być leczone odbarczeniem (jeśli możliwe) i miejscowym wlewem dezoksyholanu amfoterycyny B; w leczeniu choroby mięszu nerek najlepiej zastosować worykonazol [rekomendacja słaba; dowody niskiej jakości];
- aspergiloza ucha: zalecany przedłużony kurs systemowego **worykonazolu**, zwykle w połączeniu z interwencją chirurgiczną [rekomendacja silna; dowody niskiej jakości] (*IDSA 2016*).

2.1.7.3 Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych

W odnalezionych wytycznych klinicznych wydanych w latach 2016-2021 przez towarzystwa naukowe międzynarodowe, krajów europejskich lub USA w leczeniu pierwszego wyboru inwazyjnej aspergilozy

(IA) u osób dorosłych silnie zalecane jest stosowanie **worykonazolu**. Worykonazol jest zalecany do stosowania zarówno w najczęstszej - płucnej postaci IA, jak również w leczeniu aspergilozy ośrodkowego układu nerwowego (OUN) i w innych lokalizacjach. Zalecenia stosowania worykonazolu dotyczą zróżnicowanych populacji z IA, w tym chorych na nowotwory złośliwe, biorców przeszczepu narządu litego, chorych na białaczkę, pacjentów po przeszczepie krwiotwórczych komórek macierzystych oraz z neutropenią.

- Wszystkie uwzględnione w przeglądzie dokumenty uwzględniają również, jako opcję leczenia pierwszego wyboru IA – **izawukonazol**, jednak w większości z pewnymi ograniczeniami (niższa jakość dowodów naukowych i/lub węższy zakres wskazań) w porównaniu do rekomendacji dla worykonazolu. Rekomendacje stosowania izawukonazolu w leczeniu pierwszego wyboru IA jako alternatywy równoważnej wobec worykonazolu wydało *AGIHO-DGHO 2019* (Niemcy) – w leczeniu IA płucnej, zatok przynosowych i OUN u chorych na nowotwory złośliwe; we wspomnianych wytycznych zaznaczono ponadto, że izawukonazol związany jest z mniejszą liczbą działań niepożądanych od worykonazolu i wykazuje dodatkowo aktywność przeciwko gatunkom *Mucor*. Również polskie zalecenia opracowane przez Ministerstwo Zdrowia wskazują na równoważną pozycję izawukonazolu i worykonazolu w leczeniu szpitalnym pacjentów z neutropenią (*Żukowska 2020*). Podobną pozycję, równoważną worykonazolowi, ma izawukonazol w międzynarodowych, europejskich wytycznych ECIL-6, odnoszących się do leczenia IA u chorych na białaczkę i pacjentów po HSCT; zaznaczono także równą skuteczność wymienionych leków przy lepszej tolerancji izawukonazolu (*ECIL 2017*). W wytycznych *AST-IDCOP 2019* (USA), dotyczących pacjentów po przeszczepach narządów litych, izawukonazol jest rekomendowany jako alternatywa wobec worykonazolu; rekomendacja równie silna, przy niższej jakości dowodów naukowych. Z kolei w międzynarodowych wytycznych europejskich towarzystw naukowych (*ESCMID-ECMM-ERS 2018*) izawukonazol jest preferowaną terapią pierwszego wyboru, na równi z worykonazolem, w leczeniu płucnej postaci IA, nie jest natomiast wymieniany wśród opcji leczenia IA umiejscowionej poza płucami, ani w leczeniu IA u pacjentów niehematologicznych (zakażeni HIV, biorcy przeszczepów). W wytycznych *GEMICOMED-SEIMC/REIPI 2018* (Hiszpania) izawukonazol jest rekomendowany jako lek z wyboru (na równi z worykonazolem) w leczeniu IA u pacjentów hematologicznych; u chorych z płucną postacią IA leczonych na oddziałach intensywnej terapii izawukonazol jest zalecany jako alternatywa wobec worykonazolu u chorych z ciężką dysfunkcją nerek, natomiast nie został wymieniony wśród opcji leczenia IA u chorych po przeszczepie narządu litego, z aspergilozą OUN ani innymi postaciami pozapłucnej IA. Także w wytycznych

IDSA 2016 (USA) izawukonazol jest zalecany jako alternatywa wobec worykonazolu (dowody naukowe niższej jakości niż dla worykonazolu) w leczeniu pierwszego wyboru płucnej IA, nie jest natomiast proponowany w leczeniu IA w innych lokalizacjach, w tym aspergilozy OUN. Wg wytycznych *NCCN 1.2021 (USA)*, dotyczących leczenia zakażeń związanych z nowotworami złośliwymi lub u chorych po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych, zastosowanie izawukonazolu można rozważyć u pacjentów nietolerujących lub opornych na leczenie przeciwgrzybicze pierwszego wyboru (terapii worykonazolem).

Inną opcję leczenia pierwszego wyboru, wskazywaną w wytycznych klinicznych jako alternatywę wobec worykonazolu i izawukonazolu, przy słabszej sile zaleceń/jakości dowodów naukowych i/lub z dodatkowymi ograniczeniami stanowi **liposomalna amfoterycyna B** (ewentualnie w innych postaciach lipidowych – słabsze zalecenia niż dla postaci liposomalnej). W wytycznych podkreśla się m.in. że lek ten ma gorsze właściwości przenikania bariery krew-mózg w porównaniu do opcji pierwszego wyboru (worykonazolu lub izawukonazolu). Według wytycznych *AST-IDCOP 2019* i *GEMICOMED-SEIMS/REIPI 2018* liposomalna amfoterycyna B jest też opcją preferowaną u biorców przeszczepów narządów litych z niewydolnością wątroby, jednak jednocześnie należy mieć na uwadze jej potencjalne działanie nefrotoksyczne (*GEMICOMED-SEIMS/REIPI 2018*).

Nie jest zalecane rutynowe stosowanie w leczeniu pierwszego wyboru IA pozakonazolu, itrakonazolu, leczenia skojarzonego (rozważane schematy obejmują głównie połączenia leku z grupy triazoli z echinokandyną) i monoterapii echinokandynami. Ponadto zdecydowanie niezalecane jest stosowanie konwencjonalnej postaci amfoterycyny B (dezoksyholanu), z powodu zwiększonej toksyczności, przy mniejszej skuteczności od postaci lipidowych tego leku.

Zgodnie z zaleceniami systemowe leczenie przeciwgrzybicze powinno być kontynuowane do czasu odwrócenia immunosupresji oraz opanowania zakażenia (ocena odpowiedzi na leczenie - kliniczna i radiologiczna); niektóre towarzystwa naukowe dodają ponadto zalecenie minimalnego czasu trwania terapii – minimum 12 tygodni (*ASTCT/TIDSIG 2021, AST-IDCOP 2019*) lub 6-2 tygodni (*GEMICOMED-SEIMC/REIPI 2018*). Jednocześnie podkreślana jest jednak konieczność indywidualizacji decyzji o czasie trwania terapii i jej zależność od licznych czynników.

Tabela 14. Podsumowanie kluczowych zaleceń dotyczących leczenia inwazyjnej aspergilozy.

Wytyczne (region)	Zakres (populacja) wytycznych	Kluczowe zalecenia dotyczące leczenia inwazyjnej aspergilozy (IA)
REKOMENDACJE KRAJOWE		
PSHBT- PSPOH-PALG 2020 (Polska)	Leczenie inwazyjnej aspergilozy u dorosłych pacjentów immunoniekompentnych	<p><u>Leczenie I wyboru:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> worykonazol lub izawukonazol [AI] – izawukonazol cechuje się podobną skutecznością i korzystniejszym profilem bezpieczeństwa, dostępna forma doustna amfoterycyna B w kompleksach lipidowych [BII] lub liposomalna amfoterycyna B [AI] – w przypadku nietolerancji lub oporności na azole oraz u pacjentów po profilaktycznym leczeniu azolami II generacji (pozakonazol, worykonazol) <p><u>Leczenie II wyboru:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> kaspofungina w monoterapii lub w skojarzeniu z worykonazolem/amfoterycyną [CII] amfoterycyna w monoterapii
		<p>Rekomendacje diagnostyki, terapii i profilaktyki antybiotykowej zakażeń – szpitalu – 2020, w tym inwazyjnej aspergilozy</p> <p>Pacjenci z neutropenią:</p> <ul style="list-style-type: none"> <u>Leczenie I rzutu:</u> worykonazol (400 mg [6 mg/kg] co 12 godz. przez 1 dobę, następnie 200 [4 mg/kg] co 12 godz.) lub izawukonazol (200 mg co 8 godz. przez 1-2 dni, następnie 200 mg co 24 godz.). <u>Leczenie alternatywne:</u> forma liposomalna amfoterycyny B (3 mg/kg/dobę) <p>Pacjenci z infekcyjnym zapaleniem wsierdza o etiologii <i>Aspergillus spp.</i>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <u>Terapia początkowa:</u> worykonazol lub forma lipidowa amfoterycyny B <u>Terapię supresyjną:</u> worykonazol
Polskie opracowanie rekomendacji ECIL-5, 2015 (Polska)	Leczenie inwazyjnej aspergilozy u dorosłych	<p><u>Leczenie I wyboru:</u> worykonazol [AI], w przypadku nietolerancji worykonazolu lub terapii tym lekiem przed rozpoznaniem IA zaleca się stosowanie lipidowych preparatów amfoterycyny B</p> <p><u>Terapia ratunkowa:</u> liposomalna amfoterycyna B [BII], amfoterycyna B w kompleksach lipidowych [BII], kaspofungina [BII], ittrakonazol [CIII], pozakonazol [BII], worykonazol [BII] (jeśli nie był stosowany w I rzucie), oraz leczenie skojarzone [BII].</p>
REKOMENDACJE ZAGRANICZNE		
ASTCT/TIDSI G 2021 (USA)	Profilaktyka i leczenie IA u biorców HSCT	<p>INWAZYJNA ASPERGILOZA</p> <ul style="list-style-type: none"> u chorych, u których w ramach profilaktyki stosowano flukonazol lub echinokandyny w ramach I linii leczenia zaleca się stosowanie worykonazolu [A-II] lub alternatywnie (wg kolejności wymieniania) izawukonazolu [A-II], pozakonazolu [A-III] oraz liposomalnej amfoterycyny B [A-II]; u chorych, u których w ramach profilaktyki stosowano triazole zaleca się liposomalną amfoterycynę B [C-III] jeśli istnieją mocne dowody na prawdopodobne lub potwierdzone zakażenie: skojarzenie echinokandyna + triazol lub echinokandyna + liposomalna amfoterycyna B [C-I] <p>ASPERGILOZA OŚRODKOWEGO UKŁADU NERWOWEGO</p> <ul style="list-style-type: none"> leczenie z wyboru: worykonazol lub izawukonazol [A-II] alternatywnie, w przypadku niemożliwości zastosowania leczenia z wyboru: liposomalna amfoterycyna B [C-II]
		<p>Leki wskazane jako aktywne przeciwko grzybom gatunku <i>Aspergillus</i>:</p> <ul style="list-style-type: none"> izawukonazol (i.v., p.o.): aktywny przeciwko inwazyjnej aspergilozie i mukormykozie u chorych na nowotwór złośliwy oraz u biorców HCT; można rozważyć u chorych nietolerujących lub opornych na leczenie przeciwko grzybom pleśniowym leczeniu pierwszego wyboru; może skracać odstęp QTc [2A]. ittrakonazol (p.o.): aktywny m.in. przeciwko <i>Aspergillus</i>; przeciwwskazany u chorych z istotną dysfunkcją skurczową serca [2A]. Pozakonazol (i.v., p.o.): aktywny m.in. przeciwko <i>Aspergillus</i>; przebadany w leczeniu opornych zakażeń (lecz nie zarejestrowany przez FDA) w szeregu inwazyjnych chorób grzybiczych; tabletki jest wchłaniana lepiej, ale powinna być zażywana z jedzeniem; u chorych niemogących przyjmować pełnych posiłków ani tolerować doustnych suplementów diety należy rozważyć alternatywne leczenie przeciwgrzybicze [2A].
NCCN 2021, wersja 1.2021 (USA)	Prewencja i leczenie zakażeń związanych z nowotworami złośliwymi	

Wytyczne (region)	Zakres (populacja) wytycznych	Kluczowe zalecenia dotyczące leczenia inwazyjnej aspergilozy (IA)
		<ul style="list-style-type: none"> • Worykonazol (i.v, p.o.): standard w leczeniu pierwszego wyboru inwazyjnej aspergilozy [kategoria I]; odległe powikłania mogą obejmować zwiększone ryzyko raka kolczystokomórkowego skóry i hiperfosfatemii; długotrwałe stosowanie kompleksnie może być związane z fluorozą powodującą bóle mięśni/kości; dowody naukowe dotyczące leczenia skojarzonego są ograniczone; postać i.v. powinna być ostrożnie stosowana u pacjentów z istotną dysfunkcją nerek; w trakcie terapii mogą wystąpić zaburzenia wzrokowe i omamy. • Amfoterycyna B: szerokie spektrum aktywności przeciwgrzybiczej, w tym <i>Aspergillus</i> (z wyłączeniem <i>Aspergillus terreus</i>), istotna toksyczność związana z wlewem i nefrotoksyczność ale mniejsze w przypadku postaci lipidowych: <ul style="list-style-type: none"> ○ dezoksycholan amfoterycyny B (i.v.): istotna toksyczność związana z wlewem i nefrotoksyczność; nefrotoksyczność można ograniczyć wlewami soli fizjologicznej; toksyczność związaną z wlewem można opanovać stosując leki przeciwgorączkowe, antyhistaminy i meperydynę [2A]; ○ amfoterycyna B w kompleksach lipidowych (i.v.): zmniejszona toksyczność zw. Z wlewem i nefrotoksyczność w porównaniu do D-AmB [2A]; ○ liposomalna amfoterycyna B (i.v.): zmniejszona toksyczność zw. Z wlewem i nefrotoksyczność w porównaniu do D-AmB [2A]. <p>Echinokandyny i.v. (anidulafungina, kaspofungina, mikafungina): mogą być stosowane jako składnik schematu II lub kolejnej linii inwazyjnej aspergilozy; słaba penetracja OUN i oka; doskonały profil bezpieczeństwa [2A].</p> <p>INWAZYJNA ASPERGILOZA PŁUCNA/INWAZYJNA ASPERGILOZA ZATOK PRZYNOSOWYCH</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>W leczeniu pierwszego wyboru (primary therapy):</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ równie skuteczne są izawukonazol i worykonazol, przy czym izawukonazol związany jest z mniejszą liczbą działań niepożądanych [AI]; ○ efektywną alternatywą dla w/w jest liposomalna amfoterycyna B [AII]; ○ skojarzone leczenie worykonazolem z anidulafunginą jest właściwe dla wybranych pacjentów [BI]; • <u>W leczeniu ratunkowym (salvage therapy):</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ liposomalna amfoterycyna B, kaspofungina, pozakonazol i worykonazol uważane są za równie skuteczne [BII], ○ zalecana jest zmiana na lek przeciwgrzybiczy innej klasy, niż stosowany w leczeniu pierwszego wyboru [CIII]. <p>ASPERGILOZA OŚRODKOWEGO UKŁADU NERWOWEGO</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Leczenie pierwszego wyboru:</u> worykonazol [AII]; dane z niedawno opublikowanego badania retrospektywnego (<i>Schwartz 2019</i>) wskazują ponadto na zbliżoną skuteczność izawukonazolu, przy jednoczesnej aktywności przeciwko gatunkom <i>Mucor</i> [AII]. • <u>W przypadku przeciwwskazań, nietolerancji lub niewystarczającej odpowiedzi na worykonazol</u> można zastosować liposomalną amfoterycynę B [BIII]. <p>Rekomendowane jest ponadto chirurgiczne wycięcie pojedynczych zmian [AII].</p>
<p>AGIHO of DGHO 2019 (Niemcy)</p>	<p>Leczenie IFD u chorych na nowotwory złośliwe</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Lekiem z wyboru jest worykonazol [rekomendacja - silna, poziom dowodów - wysoki]. Alternatywnymi opcjami są: izawukonazol i amfoterycyna B w postaciach lipidowych, preferencyjnie – liposomalna [rekomendacja - silna, poziom dowodów - umiarkowany]. • U chorych z niewydolnością wątroby zwykle pierwszą opcją terapii jest liposomalna amfoterycyna B. • Pozakonazol można rozważyć w przypadkach oporności lub nietolerancji innych terapii pierwszego wyboru [rekomendacja - silna, poziom dowodów - niski], pomimo braku rejestracji FDA w leczeniu IA. • Echinokandyny w monoterapii lub leczeniu skojarzonym stosowane są głównie w leczeniu ratunkowym; nie rekomendowane w leczeniu pierwszego wyboru. • Itrakonazol, z uwagi na słabe wchłanianie, uważany jest obecnie za terapię suboptymalną, ale może być stosowany w warunkach ograniczonych zasobów. • Leczenie skojarzone lekami przeciwgrzybiczymi nie jest rutynowo rekomendowane w leczeniu pierwszego wyboru, ale może być rozważane w leczeniu ratunkowym. Jeżeli jest stosowane, preferowane są kombinacje echinokandyn z triazolami lub lipidowymi

Wytyczne (region)	Zakres (populacja) wytycznych	Kluczowe zalecenia dotyczące leczenia inwazyjnej aspergilozy (IA)
GEMICOME D-SEIMC/REIPI 2018 (Hiszpania)	Postępowanie w inwazyjnych chorobach wywołanych przez <i>Aspergillus</i>	<p>postaciami amfoterycyny B, z wyłączeniem chorych z zakażeniami OUN. Z uwagi na słabą penetrację mózgu i płynu mózgowo-rdzeniowego przez echinokandyny, w tych przypadkach preferowane może być skojarzenie worykonazolu i liposomalnej amfoterycyny B.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>W leczeniu IA u pacjentów hematologicznych:</u> <ul style="list-style-type: none"> o lekami z wyboru są worykonazol i izawukonazol [A1]; o liposomalna amfoterycyna B jest alternatywą w leczeniu pierwszego wyboru lub ratunkowym u chorych nietolerujących lub opornych na worykonazol lub izawukonazol lub z wirusowym zapaleniem wątroby [AII]; o w leczeniu pierwszego wyboru u pacjentów onkohematologicznych nie jest zalecane stosowanie echinokandyn ani pozakonazolu [AII], ale leki te mogą stanowić opcję w leczeniu ratunkowym [BII]; • <u>W leczeniu IA u biorców przeszczepu narządu litego:</u> <ul style="list-style-type: none"> o leczeniem pierwszego wyboru jest worykonazol [AII]; o jeżeli stosowanie worykonazolu może być problematyczne zalecane jest stosowanie amfoterycyny B w postaci lipidowej (mieć na uwadze nefrotoksyczność) [AIII]; o u pacjentów z ciężkimi postaciami IA (np. zajęcie OUN lub zakażenie rozsiane), należy rozważyć rozpoczęcie leczenia w schemacie skojarzonym, co najmniej do uzyskania terapeutycznych stężeń worykonazolu [BII]. • <u>Leczenie płucnej IA u pacjentów oddziału intensywnej terapii:</u> <ul style="list-style-type: none"> o zalecanym leczeniem pierwszego wyboru jest worykonazol [BII]; izawukonazol i.v. jest zalecaną alternatywą u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek [BII]; o opcją alternatywną jest liposomalna amfoterycyna B [BII]; echinokandyny mogą być stosowane w leczeniu ratunkowym, preferencyjnie w leczeniu skojarzonym [CIII]. • <u>Leczenie aspergilozy OUN:</u> <ul style="list-style-type: none"> o standardem leczenia jest obecnie worykonazol [AIII], a najlepszą alternatywą w przypadkach nietolerancji lub oporności na worykonazol jest liposomalna amfoterycyna B [AIII]; o doświadczenie kliniczne z pozakonazolem jest ograniczone; badania eksperymentalne sugerują, że pozakonazol jest równoważny amfoterycynie B i skuteczniejszy od itrakonazolu i kaspofunginy [CIII]; o dowody dotyczące terapii skojarzonych są słabe, niemniej worykonazol w skojarzeniu z liposomalną amfoterycyną B miał przewagę nad innymi skojarzeniami i monoterapią w eksperymentalnej aspergilozie OUN [CIII]. • <u>Leczenie innych postaci pozapłucnej IA (zakażenia wewnątrznaczyniowe, zapalenie kości i szpiku, septyczne zapalenie stawów, zakażenia oczne i inne):</u> terapie preferowane są takie same jak w płucnej IA. • <u>Leczenie zakażeń <i>Aspergillus</i> wywołanych izolatami opornymi na azole:</u> <ul style="list-style-type: none"> o izolaty oporne na worykonazol (MIC >2 mg/l) – zalecane leczenie amfoterycyną B [AIII] lub skojarzeniem worykonazolu z echinokandyną [CIII].
ESCMID-ECMM-ERS 2017 (międzynarodowe – Europa)	Rozpoznawanie i postępowanie w AI	<ul style="list-style-type: none"> • W leczeniu pierwszego wyboru płucnej IA preferowane są izawukonazol i worykonazol, natomiast stosowanie liposomalnej amfoterycyny B jest umiarkowanie uzasadnione. • W leczeniu pierwszego wyboru nie jest zalecane stosowanie skojarzonego leczenia przeciwgrzybiczego. • Czas trwania leczenia przeciwgrzybiczego powinien być uzależniony od poprawy klinicznej, stopnia immunosupresji i odpowiedzi w badaniu obrazowym. <p>Rekomendacje dotyczące leczenia pierwszego wyboru:</p> <ul style="list-style-type: none"> • worykonazol (w dawce dziennej 2x6 mg/kg w dniu 1, następnie 2x4 mg/kg – AI; rozpoczęcie leczenia postacią p.o. – CIII); • izawukonazol – AI (skuteczność porównywalna do worykonazolu, przy lepszej tolerancji); • liposomalna amfoterycyna B w dawce 3 mg/kg/d – BI; • amfoterycyna B w kompleksach lipidowych w dawce 5 mg/kg/d – BII; • amfoterycyna B w zawiesinie koloidalnej – CI; • kaspofungina – CII; • itrakonazol – CIII; • worykonazol + anidulafungina – CI;
ECIL 2017 [wytyczne ECIL-6] (międzynarodowe – Europa)	Leczenie inwazyjnej kandydozy, aspergilozy i mukormykozy u chorych na białaczkę i u biorców HSCT	<ul style="list-style-type: none"> • worykonazol (w dawce dziennej 2x6 mg/kg w dniu 1, następnie 2x4 mg/kg – AI; rozpoczęcie leczenia postacią p.o. – CIII); • izawukonazol – AI (skuteczność porównywalna do worykonazolu, przy lepszej tolerancji); • liposomalna amfoterycyna B w dawce 3 mg/kg/d – BI; • amfoterycyna B w kompleksach lipidowych w dawce 5 mg/kg/d – BII; • amfoterycyna B w zawiesinie koloidalnej – CI; • kaspofungina – CII; • itrakonazol – CIII; • worykonazol + anidulafungina – CI;

Wytyczne (region)	Zakres (populacja) wytycznych	Kluczowe zalecenia dotyczące leczenia inwazyjnej aspergilozy (IA)
IDSA 2016 (USA)	Rozpoznawanie i postępowanie w aspergilozie	<ul style="list-style-type: none"> • inne schematy skojarzone – CIII; • zalecenie niestosowania dezoksycholanu amfoterycyny B – AI (mniej skuteczna, bardziej toksyczna). <p>Rekomendacje dotyczące stosowania poszczególnych leków przeciwgrzybiczych w IA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • amfoterycyna B - dezoksycholan i postaciach lipidowych są odpowiednimi opcjami leczenia pierwszego wyboru i ratunkowego, <u>gdy nie można zastosować worykonazolu</u>; niemniej dezoksycholan powinien być zarezerwowany do stosowania w sytuacjach ograniczonych zasobów, gdy nie ma innych opcji; postaciach lipidowych powinny być rozważane w przypadku przeciwwskazań lub nietolerancji azoli [rekomendacja silna; dowody umiarkowanej jakości]; • echinokandyny - są skuteczne w <u>leczeniu ratunkowym (w monoterapii lub skojarzeniu)</u>, ale IDSA nie zaleca ich rutynowego stosowania w monoterapii w leczeniu pierwszego wyboru [rekomendacja silna; dowody umiarkowanej jakości]; • triazole - preferowane w leczeniu IA u większości pacjentów [rekomendacja silna; dowody wysokiej jakości]; <p><i>Poniżej przedstawiono zalecenia dotyczące najważniejszych postaci IA:</i></p> <p><u>Leczenie płucnej IA:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • rekomendowanym leczeniem pierwszego wyboru jest worykonazol [rekomendacja silna; dowody wysokiej jakości]; • opcje alternatywne obejmują liposomalną amfoterycynę B [rekomendacja silna; dowody umiarkowanej jakości], izawukonazol [rekomendacja silna; dowody umiarkowanej jakości] lub inne postaciach lipidowych amfoterycyny B [rekomendacja słaba; dowody niskiej jakości]; • u wybranych chorych z udokumentowanym zakażeniem można rozważyć zastosowanie skojarzenia worykonazolu z echinokandyną [rekomendacja słaba; dowody umiarkowanej jakości]; <p><u>Leczenie odpornej lub postępującej aspergilozy (leczenie ratunkowe):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zalecane jest podejście zindywidualizowane, z uwzględnieniem gwałtowności, nasilenia i rozległości zakażenia, chorób współistniejących oraz wykluczenie pojawienia się nowego patogenu [rekomendacja silna; dowody niskiej jakości]; • zasadnicze strategie leczenia ratunkowego obejmują: (i) zmianę klasy leków przeciwgrzybiczych; (ii) zmniejszenie lub odwrócenie immunosupresji – jeśli jest to możliwe; (iii) w wybranych przypadkach chirurgiczne wycięcie zmian martwiczych; • leki stosowane w leczeniu ratunkowym: lipidowe postaciach amfoterycyny B, mikafungina, kaspofungina, pozakonazol, itrakonazol; w stosowaniu azoli należy wziąć pod uwagę wcześniejsze leczenie przeciwgrzybicze, czynniki związane z pacjentem, farmakokinetykę i możliwość oporności [rekomendacja silna; dowody niskiej jakości]. <p><u>Leczenie aspergilozy OUN:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • w leczeniu pierwszego wyboru zalecany jest worykonazol [rekomendacja silna; dowody umiarkowanej jakości]; • amfoterycyna B w postaciach lipidowych powinna być zarezerwowana dla <u>chorych nietolerujących lub opornych na worykonazol</u> [rekomendacja silna; dowody umiarkowanej jakości].

2.2 Mukormykoza (ICD-10: B46)

Mukormykoza to schorzenie należące do inwazyjnych chorób grzybiczych, wywołane przez grzyby z grupy *Mucormycetes*. Za zakażenie najczęściej odpowiadają drobnoustroje z rodzaju *Rhizopus* (73%), *Mucor* (13%), *Cunninghamella bertholletiae* (6%), *Absidia* (*Lichthemia*) (4%), *Rhizomucor* (3%) oraz *Apophysomyces elegans* (1%) (*Dzierżanowska 2015*). Kontrowersję budzi terminologia zakażenia wywołanego przez powyższe grzyby. Przez wiele lat stosowano termin mukormykozy w kontekście niniejszej jednostki chorobowej, który został następnie zastąpiony przez zygomycyzy. Określenie to obowiązywało przez kilka dekad, jednak w oparciu o badania molekularne uznano, że termin mukormykozy jest właściwszy i stanowi aktualnie obowiązujące nazewnictwo (*Cox 2021*).

Zgodnie z Międzynarodową Klasyfikacją Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 mukormykoza jest określona kodem B46 (*ICD-10 2019*). Z kolei, według zaktualizowanej klasyfikacji ICD-11 mukormykoza została opatrzona oznaczeniem 1F2C (*ICD-11 2021*).

2.2.1 Etiologia i patofizjologia

Etiologia schorzenia jest dobrze poznana. Przyczyną są grzyby należące do rodziny *Mucormycetes*, wśród których najczęściej spotyka się *Rhizopus sp.* (73%), *Mucor sp.* (13%), *Cunninghamella bertholletiae* (6%), *Absidia* (4%), *Rhizomucor* (3%) i *Apophysomyces elegans* (1%) (*Styczyński 2018*). Grzyby należące do *Mucormycetes* są wszechobecne. Ich zarodniki występują w ziemi, w rozkładającej się materii organicznej, ale mogą również stanowić drobnoustroje spotykane w środowisku szpitalnym. Typową cechą morfologiczną tych grzybów pleśniowych jest obecność grubych strzępek pozbawionych przegród, które rozgałęziają się pod kątem prostym. Brak przegród w strzępkach grzyba jest odpowiedzialny za delikatną strukturę, podatną na uszkodzenia mechaniczne. Jednocześnie taka budowa powoduje, że grzyb jest trudny do hodowli w warunkach laboratorium diagnostycznego. Pobieranie próbki do badania może spowodować na tyle duże zniszczenia, że identyfikacja drobnoustroju będzie niemożliwa. Ponadto, grzyby te są zdolne do gwałtownego wzrostu i uwalniania ogromnej liczby zarodników, które łatwo mogą być przenoszone przez powietrze. Do zakażenia tymi drobnoustrojami dochodzi najczęściej na drodze inhalacji do układu oddechowego lub poprzez bezpośrednie zainfekowanie skóry. W przypadku zdrowych, immunokompetentnych osób inhalacja zarodników do dróg oddechowych zazwyczaj nie stanowi zagrożenia chorobą (*Dzierżanowska 2015*). Uważa się, że zdrowi osobnicy mają na tyle silne mechanizmy obronne przeciwko *Mucormycetes*, że są praktycznie oporni na tę jednostkę (*Styczyński 2018*).

Rzęski występujące w układzie oddechowym transportują zarodniki w okolice krtani, skąd następnie są usuwane w kierunku przewodu pokarmowego i wydalane. Z kolei u osób z obniżoną odpornością przedostanie się zarodników do układu oddechowego może zapoczątkować chorobę. Mechanizm rozwoju mukormykozy jest analogiczny, jak w przypadku inwazyjnej aspergilozy. W wyniku zakażenia dochodzi do inwazji naczyniowej, zwłaszcza tętnic, a następnie rozwoju zaburzeń krzepnięcia z zakrzepicą naczyniową, zawałami i martwicą tkanek. Tempo rozwoju choroby ma zazwyczaj charakter ostry lub piorunujący (Dzierżanowska 2015, Styczyński 2018). Mukormykozy nierzadko są odporne na leczenie przeciwgrzybicze preparatami należącymi do grupy azoli (z wyjątkiem pozakonazolu) oraz echinokandyn (Dzierżanowska 2015, Cox 2021). Grzyby *Rhizopus* posiadają specyficzny enzym – reduktazę ketonową – który umożliwia im przetrwanie w kwaśnym środowisku, w warunkach z wysokim stężeniem glukozy (Cox 2021).

Infekcja *Mucormycetes* rozwija się zazwyczaj jako zakażenie oportunistyczne u osób z grup ryzyka (Styczyński 2018). Podobnie jak w przypadku inwazyjnej aspergilozy, **czynnikiem ryzyka** rozwoju mukormykozy są stan po HSCT (zwłaszcza w okresie neutropenii po kondycjonowaniu), a także GVHD i stosowanie immunosupresji (Dzierżanowska 2015). Wśród czynników ryzyka rozwoju mukormykozy zwraca się uwagę na przewlekłe stosowanie deferoksaminy, której efektem ubocznym działania jest pobudzenie do wzrostu grzybów wywołujących mukormykozę. Większość z pacjentów z mukormykozą wynikającą ze stosowania deferoksaminy to chorzy wymagający wielu transfuzji krwi, u których ten lek był stosowany w celu uniknięcia przeładowania ustroju żelazem. U takich chorych najczęściej spotyka się postać rozsianą choroby, przebieg jest gwałtowny, a śmiertelność sięga 90%. Ponadto, podobny mechanizm działania obserwuje się w przypadku zwiększonego stężenia żelaza w ustroju, które jest wychwytywane przez grzyby i doprowadza do stymulacji wzrostu oraz przyspieszenia inwazji tkankowej. Wzrost stężenia wolnego żelaza obserwuje się wśród pacjentów z cukrzycą i kwasicą ketonową (Cox 2021). Podsumowując, prawie u każdego pacjenta z mukormykozą można stwierdzić chorobę podstawową predysponującą do zakażenia i wpływającą na prezentację kliniczną. Wśród najczęściej współistniejących schorzeń wyróżnia się:

- cukrzycę szczególnie z kwasicą ketonową
- sterydoterapię
- nowotwory hematologiczne
- HSCT
- przeszczep narządów litych

- leczenie deferoxaminą
- przeładowanie żelazem
- AIDS
- stosowanie narkotyków dożylnie
- urazy, oparzenia
- niedożywienie (Cox 2021).

Ważnymi czynnikami sprzyjającymi infekcji są też: kolonizacja *Mucormycetes*, nasilona ekspozycja środowiskowa oraz uprzednia ekspozycja na leki aktywne wobec *Aspergillus* (Styczyński 2018).

2.2.2 Rozpoznanie

Diagnostyka mukormykozy stanowi wyzwanie dla lekarzy z uwagi na liczne podobieństwa do aspergillozy oraz brak typowych markerów mukormykozy. Nie istnieją swoiste badania serologiczne ani testy skórne, które byłyby przydatne w rozpoznawaniu tej jednostki chorobowej. W obrazie klinicznym obserwuje się nieswoiste objawy, które mogą sugerować również aspergilozę. W badaniach obrazowych także cechy niecharakterystyczne – guzki, obraz odwróconego „halo”, wysięk w opłucnej (Styczyński 2018).

Rozpoznanie mukormykozy polega więc przede wszystkim na identyfikacji patogenu wywołującego objawy kliniczne. Najlepszym sposobem określenia drobnoustroju będącego przyczyną choroby jest wykonanie badania histopatologicznego z potwierdzeniem w hodowli. Należy mieć na uwadze, że w przypadku grzybów z rodzaju *Mucormycetes* uzyskanie hodowli umożliwiającej właściwą identyfikację jest często niemożliwe, a badanie histopatologiczne stanowi jedyny dowód infekcji. Ponadto, w literaturze podkreśla się, że grzyby *Mucormycetes* mogą kolonizować drogi oddechowe lub stanowić drobnoustroje zanieczyszczające pobraną próbkę dostając się do niej ze środowiska zewnętrznego. Wobec powyższego wyizolowanie tych grzybów w hodowli nie zawsze świadczy o zakażeniu, a w procesie diagnostycznym należy uwzględnić wszystkie aspekty chorego w tym stan kliniczny oraz choroby podstawowe w celu podjęcia decyzji o słuszności wdrożenia leczenia przeciwgrzybiczego (Cox 2021). W badaniu histopatologicznym bioptat zajętej tkanki podlega barwieniu kwasem nadjodowym i fuksyną, preparat barwiony metodą Gomoriego w modyfikacji Grocotta. Dla rozpoznania mukormykozy patognomiczne jest stwierdzenie obecności strzępek grzybki (*hyphae*) oraz naciekania naczyń krwionośnych (Styczyński 2018).

W diagnostyce mukormykozy nie znajdują zastosowania testy w kierunku 1,3-beta-D-glukanu oraz galaktomannanu. Jednak ujemne wyniki badania na obecność galaktomannanu mogą pośrednio wskazywać na mukormykozę, ponieważ wykluczają rozpoznanie aspergilozy. Według doniesień naukowych zastosowanie analizy PCR (z ang. *polymerase chain reaction*) na pobranych materiałach histologicznych może mieć istotne znaczenie w rozpoznawaniu (Cox 2021, Styczyński 2018). W diagnostyce mukormykozy posiew krwi nie jest przydatny, a wymaz z rozpadającej się tkanki jest niemiarodajny. Nowe możliwości diagnostyczne stwarza badanie limfocytów T swoistych dla *Mucorales* oraz identyfikacja gatunku metodą spektrografii masowej MALDI-TOF. W diagnostyce zakażeń z przełamania podczas terapii przeciwgrzybiczej u pacjentów wysokiego ryzyka, np. hematoonkologicznych szczególnie zastosowanie znajdują metody molekularne. Powyższe badania diagnostyczne mogą być przydatne zwłaszcza w postaci płucnej u pacjentów nieodpowiadających na leczenie worykonazolem, spowodowanej rzadkim patogenem lub szczepem opornym (Styczyński 2018).

W tabeli poniżej przedstawiono diagnostykę dwóch najczęściej występujących postaci mukormykozy – postać nosowo-oczodołowo-mózgową oraz postać płucną – wraz z charakterystyką pacjentów z grupy ryzyka wystąpienia tych postaci.

Tabela 15. Diagnostyka dwóch najczęstszych mukormykoz (Cox 2021).

Postać	Grupa ryzyka	Diagnostyka
NOSOWO-OCZODOŁOWO-MÓZGOWA	Cukrzyca Kwasica ketonowa Zapalenie zatok	<u>Endoskopia</u> : ocena zatok w poszukiwaniu martwiczych tkanek <u>Badanie histopatologiczne</u> : charakterystyczny materiał próbek, szerokie strzępki bez przegród, rozgałęzienia pod kątem prostym <u>Badanie obrazowe</u> : widoczne w CT zajęcie zatok, CT skuteczniejsze niż MRI w rozpoznawaniu uszkodzeń kości
PŁUCNA	Nowotwory hematologiczne Leczenie glukokortykosteroidami Leczenie deferoksaminą	<u>Badania obrazowe</u> : RTG lub CT mogą wykazać miejscowe konsolidacje, masy, wysięk opłucnowy lub liczne guzki. Typowy objaw angioinwazji grzybów to zjawisko tzw. „halo”, w tym również tzw. odwrotne „halo” <u>Badania histopatologiczne</u> : materiał pobrany z płwociny lub opłuczyn oskrzelowo-płucnych (BAL, z ang. <i>Bronchoalveolar Lavage</i>), obecność szerokich strzępek bez przegród

W przypadku postaci żołądkowo-jelitowej diagnostyka obejmuje wykonanie biopsji endoskopowej zmiany wykazującej obecność strzępek grzyba. W przypadku zajęcia procesem chorobowym nerek wskazana jest przeszskórna biopsja lub nefrektomia. W badaniu mikrobiologicznym moczu zazwyczaj nie stwierdza się drobnoustroju. Izolowana postać OUN może zostać potwierdzona w badaniu CT, na którym obserwuje się zmiany niewzmacniające po kontraście. Badanie płynu mózgowo-rdzeniowego zazwyczaj jest prawidłowe (Cox 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

Rozpoznanie mukormykozy stawiane jest na podstawie kryteriów *European Organization for Research and Treatment of Cancer/Mycoses Study Group*, które po raz pierwszy zostały zdefiniowane w 2002 r. Aktualnie obowiązującą rewizją kryteriów jest konsensus z 2019 r. Szczegółowy opis kryteriów zawarto w rozdziale 2.

Ze względu na podobieństwo mukormykozy i aspergillozy w badaniach obrazowych często dochodzi do postawienia błędnych rozpoznań, co niekorzystnie wpływa na strategię terapii. W tabeli poniżej przedstawiono kliniczne wskazówki różnicujące mukormykozę z aspergillozą (Styczyński 2018).

Tabela 16. Czynniki przemawiające za rozpoznaniem mukormykozy (Styczyński 2018).

Wskazówki	Czynniki
Wskazówki epidemiologiczne	<ul style="list-style-type: none"> ▪ lokalna epidemiologia, ▪ stan przeładowania żelazem, ▪ hiperglikemia (cukrzyca), ▪ uprzednie stosowanie worykonazolu lub echinokandyn.
Wskazówki kliniczne, radiologiczne i laboratoryjne	<ul style="list-style-type: none"> ▪ zapalenie zatok (zwłaszcza <i>pansinusitis</i> lub zapalenie sitowia), ▪ martwicze zmiany na podniebieniu twardym lub małżowin nosowych, ▪ zapalenie tkanki łącznej (<i>cellulitis</i>) ściany klatki piersiowej związane z zawałem płuca, ▪ ostry epizod naczyniowy (np. ostra choroba wieńcowa, krwawienie z przewodu pokarmowego), ▪ liczne (>10) guzki w tomografii komputerowej i wysięk opłucnowy, ▪ „odwrotny objaw halo” w RTG, TK (tzw. „<i>halo sign</i>” jest tak samo częsty w inwazyjnej aspergillozie, jak i mukormykozie), ▪ prawdopodobne grzybicze zapalenie płuc (TK) przy odpowiedniej terapii worykonazolem (tj. stężenie > 2 g/ml), ▪ prawdopodobne grzybicze zapalenie płuc (TK) przy ujemnym teście na galaktomannan.

RTG – rentgenogram; TK – tomografia komputerowa.

2.2.3 Obraz kliniczny

Obraz kliniczny mukormykozy jest zróżnicowany i manifestuje się odmiennymi objawami w zależności od stanu ogólnego pacjenta. Szczególnie nasilone symptomy obserwowane są wśród chorych z obniżoną odpornością lub z towarzyszącą cukrzycą. Podłożem objawów występujących w mukormykozie są niedokrwienie i martwica tkanek wynikające z inwazji naczyniowej grzyba. Najczęściej spotyka się postać nosowo-oczodołowo-mózgową. Do zakażenia dochodzi na drodze inhalacji zarodników do zatok przynosowych. Wykazano silną korelację pomiędzy występowaniem tej postaci u pacjentów z cukrzycą i kwasicą ketonową. Objawy rozpoczynają się zazwyczaj od ostrego zapalenia zatok przebiegającego z gorączką, zatknięciem nosa, ropną wydzieliną z przewodów nosowych, bólem głowy oraz bólem zatok. W przebiegu tej postaci wszystkie zatoki są zajęte a zakażenie rozprzestrzenia się poprzez ciągłość na podniebienie, oczodoły i mózg, postępując zazwyczaj gwałtownie w ciągu kilku dni. Typową oznaką rozprzestrzeniania się zakażenia poza zatoki jest martwica tkanek podniebienia w wyniku której dochodzi do zniszczenia małżowin nosowych, obrzęku okostnej oraz rumienia i sinicy skóry twarzy pokrywającej

Cresemba® (izawukonazol)

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

zajęte struktury. Zajęcie oczodołów manifestuje się okołoczodołowym obrzękiem, wytrzeszczem gałek ocznych i ślepotą. Nierzadko obserwuje się drętwienie twarzy wynikające z uszkodzenia włókien czuciowych V nerwu czaszkowego. Płucna postać mukormykozy postępuje gwałtownie zaraz po inhalacji zarodników do oskrzeli i pęcherzyków płucnych. Dochodzi do zapalenia płuc z niedokrwieniem i martwicą tkanki, a zakażenie rozprzestrzenia się na sąsiadujące struktury jak np. mostek i serca lub drogą krwionośną do narządów odległych. U większości pacjentów występuje gorączka i krwiopłucie, nierzadko masywne. Rzadziej spotykana postać żołądkowo-jelitowa jest związana z przedostaniem się zarodników do przewodu pokarmowego. Najczęściej miejscem zakażenia jest żołądek, rzadziej jelito cienkie czy przełyk. Infekcja w tej postaci manifestuje się bólem brzucha i krwistymi wymiotami. Badania obrazowe umożliwiają zaobserwowanie martwiczych wrzodów, które stanowią ryzyko perforacji i zapalenia otrzewnej. W wyniku mukormykozy może dojść do niedokrwienia jelit i wstrząsu krwotocznego, a w konsekwencji do zgonu. Zakażenie skóry i tkanki podskórnej są najczęściej spotykane w skórnej postaci mukormykozy wynikającej z zabrudzenia rany zarodnikami. Objawy wiążą się z występowaniem pojedynczego, bolesnego, stwardniałego obszaru zapalenia tkanki łącznej, który rozwija się w miejscu uszkodzenia. W praktyce klinicznej obserwuje się również występowanie nerkowej mukormykozy, która cechuje się izolowanym zajęciem nerek w wyniku zajęcia tych narządów w okresie fungemii. Ta postać najczęściej dotyczy chorych z czynnikami ryzyka fungemii tzn. wklucia dożylna, stosownie dożylnych narkotyków lub AIDS. Zajęcie zatok przynosowych może niekiedy przejść w postać z izolowanym OUN manifestującą się ogniskowymi objawami neurologicznymi. Postać rozsiana mukormykozy występuje rzadko, najczęściej występując u osób ze znacznie upośledzoną odpornością. Śmiertelność w tej grupie chorych sięga prawie 100% (Cox 2021).

W tabeli poniżej podsumowano cechy charakterystyczne poszczególnych postaci mukormykozy (Styczyński 2018).

Tabela 17. Charakterystyka postaci klinicznych mukormykozy [częstość występowania] (Styczyński 2018).

Postać płucna [34%]	Postać nosowo-mózgowa [15%]	Postać skórna [10%]	Postać żołądkowo-jelitowa [bd.]	Postać rozsiana [27%]
Śmiertelność 80%	Śmiertelność 40-50%	Śmiertelność do 80%	Bardzo złe rokowanie [^]	Śmiertelność: 100% (zajęcie mózgu), 90% (pozostałe lokalizacje)
<u>Czynniki sprzyjające:</u> neutropenia, białaczki, chemioterapia <u>Objawy:</u> duszność, kaszel, ból w klatce piersiowej, gorączka	<u>Objawy:</u> początek – usucie zatkanego nosa, krwawienia z nosa, ból twarzy, a następnie zdwojenie, wytrzeszcz, obrzęk spojówki, opadanie powiek, gorączka, zamroczenie	<u>Objawy:</u> często początkowo jako <i>cellulitis</i> , potem martwica skóry i tworzenie czarnego strupa	<u>Czynniki ryzyka:</u> niedożywienie (również u wcześniaków) <u>Lokalizacja:</u> zazwyczaj żołądek, jelito cienkie i grube	Rozsiew drogą naczyń krwionośnych, najczęściej do rozsiewu do chorzi w postaci płucnej. Narządy, w których najczęściej dochodzi do rozsiewu to: mózg, wątroba, śledziona, serce, skóra.

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

Postać płucna [34%]	Postać nosowo-mózgowa [15%]	Postać skórna [10%]	Postać żołądkowo-jelitowa [bd.]	Postać rozsiana [27%]
RTG: ogniska konsolidacji, izolowane zagęszczenia, jamy, ogniska zawału TK: najlepsza metoda oceniająca zasięg zmian	Badanie fizykalne: czarna wydzielina z nosa, czarne masy martwicze w przewodach nosowych i na podniebieniu, czarna wydzielina z martwiczych zmian Powikłania: zakrzepica zatoki jamistej, porażenia nerwów czaszkowych	Czynniki ryzyka: uraz czynnikiem sprzyjającym Powikłania: lokalnie inwazyjna (do mięśni, do kości), może doprowadzić do martwicy powięzi	Objawy: ból jamy brzusznej, nudności, wymioty, często objawy ropnia w jamie otrzewnowej Powikłania: ropień w jamie otrzewnowej, perforacja jelit	

[^] rozpoznanie zazwyczaj autopsyjne.

2.2.4 Epidemiologia

Świat

Szczegółowe opracowanie **danych epidemiologicznych** dla mukormykozy stanowi trudność ze względu na brak raportowanych rejestrów zakażeń oraz różnice w ryzyku zachorowania w różnych populacjach. Według danych przedstawionych w przeglądzie uwzględniającym ponad 900 pacjentów z mukormykozą stwierdzono, że najczęściej spotykanym czynnikiem ryzyka zakażenia była cukrzyca występująca u 36% pacjentów, u 17% chorych występował nowotwór hematologiczny oraz 12% było po zabiegu HSCT. Z kolei, w innym badaniu przeprowadzonym we Francji na mniejszej populacji chorych na mukormykozę czynnikiem ryzyka występującym u co drugiego pacjenta były nowotwory hematologiczne. U 23% pacjentów współistniała cukrzyca, a 18% przypadków stanowili chorzy po urazie (Cox 2021). Mukormykoza współwystępuje z chorobami onkologicznymi. Częściej obserwuje się to zakażenie wśród chorych z nowotworami hematologicznymi niż narządów litych. Szacuje się, że zakażenie grzybami z rodziny *Mucormycetes* występuje wśród 1% pacjentów z nowotworami hematologicznymi. Wśród chorych po przeszczepie HSCT zachorowalność na mukormykozę dotyczy 0,1-2% pacjentów, w tym częściej u chorych z GVHD (Cox 2021). W badaniu włoskim zapadalność na mukormykozę w populacji ogólnej oszacowano na 0,35 przypadku na milion na rok (ECMM-MSG-ERC 2019). Ponadto w wielu krajach notowano wzrost zapadalności, co wiązano m.in. ze wzrostem liczebności populacji narażonej, w szczególności pacjentów przechodzących procedurę HSCT oraz biorców narządów litych w Europie i USA, jak również chorych z niekontrolowaną cukrzycą – na całym świecie (ECMM-MSG-ERC 2019). Inwazyjne mukormykozy występują u około 0,4% pacjentów po allo-HSCT, a częstość występowania nie zależy od płci i wieku, chociaż zaobserwowano, że postać płucna choroby jest częściej obserwowana u mężczyzn. Szacuje się, że mukormykoza stanowi około 9% wszystkich IFD, a częstość jej występowania wzrasta. W ponad 31% przypadków występuje zakażenie mieszane z innym czynnikiem grzybiczym, w tym najczęściej *Aspergillus* (21%) oraz *Fusarium* (7%) (Styczyński 2018). Podobne dane dotyczące częstości występowania koinfekcji

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

mukormykozą i aspergilozą zostały przedstawione we francuskim, wieloośrodkowym badaniu kohortowym – współwystępowanie koinfekcji *Aspergillus* 21% (Xhaard 2012). Szacuje się, że na świecie rocznie przybywa ponad 10 000 przypadków, a choroba cechuje się wysoką śmiertelnością zawierającą się w zakresie 35-100% (Firacative 2020). Tak wysoka śmiertelność z powodu zakażenia grzybami *Mucormycetes* wynika z inwazji naczyniowej, gwałtownego przebiegu choroby i poważnych konsekwencji. Bardzo istotnym czynnikiem działającym na niekorzyść pacjentów jest przedłużająca się neutropenia obserwowana u chorych ze schorzeniami hemato-onkologicznymi, która przyczynia się do śmiertelności sięgającej 50-80%, pomimo stosowanego leczenia. Szczególnie wysoką śmiertelność odnotowuje się w przypadku wystąpienia postaci jelitowej ze względu na trudności diagnostyczne i późno stawianą diagnozę (Styczyński 2018).

Polska

Według analiz własnych w publikacji *Styczyński 2018* odnotowano, że w ośrodkach HCT dla dorosłych w latach 2012-2014 stwierdzono 2 przypadki mukormykozy (Styczyński 2018). W polskim badaniu przeprowadzonym wśród pacjentów po HCT lub ze schorzeniami hematoonkologicznymi i IFD oszacowano częstość występowania inwazyjnej mukormykozy. Ogółem wśród wszystkich dorosłych chorych mukormykoza była rozpoznana u 1,6% pacjentów. 2,3% chorych było po allo-HCT, a u 2,7% chorobę podstawową stanowiła AML (Styczyński 2020).

2.2.5 Obciążenie społeczne i ekonomiczne

Ocena kosztów ponoszonych przez społeczeństwo w związku z chorobowością na mukormykozę stanowi istotny element związany z analizowanym problemem decyzyjnym. Oszacowanie całkowitych kosztów ponoszonych przez społeczeństwo jest trudne ze względu na strukturę rzeczywistego obciążenia społeczno-ekonomicznego. Mukormykoza jest przyczyną uciążliwych objawów i prowadzi do znacznego upośledzenia sprawności chorych, co z kolei przekłada się na przedwczesne zakończenie pracy zarobkowej. Warto zauważyć, że choroba ta związana jest z wysoką śmiertelnością, co może przekładać się na niskie liczby chorych uwzględnianych w statystykach Zakładu Ubezpieczeń Społecznych. Zgodnie z danymi uzyskanymi z portalu statystycznego ZUS z powodu mukormykozy (zygomycykozy) w 2020 nie wydano żadnego zaświadczenia o czasowej niezdolności do pracy. Dla porównania w 2019 roku wydano 1 zaświadczenie o czasowej niezdolności do pracy o łącznej liczbie dni absencji chorobowej wynoszącej 10. Warto zauważyć, że liczba zaświadczeń lekarskich i dni absencji chorobowej była niższa niż w latach poprzednich (ZUS 2021). Szczegółowe dane przedstawia tabela 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 18. Absencja chorobowa pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 B46 (ZUS 2021).

Rok	Liczba dni absencji chorobowej	Liczba zaświadczeń lekarskich
2020	-	-
2019	10	1
2018	19	1
2017	132	8
2016	112	6
2015	46	4

Po wyczerpaniu pełnego zasiłku chorobowego, ubezpieczonemu, który nadal jest niezdolny do pracy przysługuje świadczenie rehabilitacyjne w wymiarze 12 miesięcy, o ile rokowanie daje szansę na powrót do pracy w trakcie jego trwania. W 2020 roku nie odnotowano wydania orzeczenia pierwszorazowego lub ponownego przez lekarzy orzeczników, w których ustalone zostało uprawnienie do świadczenia rehabilitacyjnego z tytułu rozpoznania wg klasyfikacji ICD-10 B46. Podobnie było w latach 2019-2015 (ZUS 2021).

W przypadku wyczerpania możliwości świadczenia rehabilitacyjnego określonego powyżej, lub gdy szacunkowy czas powrotu do zdrowia po wykorzystaniu pełnego wymiaru zasiłku chorobowego wynosi powyżej 12 miesięcy, choremu przysługuje prawo do pobierania renty z tytułu niezdolności do pracy o charakterze czasowym lub stałym. Prawo to realizowane jest na podstawie orzeczenia wydawanego przez lekarzy orzeczników ZUS. Orzeczenie może mieć charakter pierwszorazowy, gdy chory nie pobierał wcześniej takiego świadczenia, lub stanowić orzeczenie ponowne – ustalające zasadność świadczeń ZUS wobec utrzymującej się niezdolności do pracy po upływie czasu określonego w poprzednim orzeczeniu o przyznaniu renty chorobowej. W roku 2020 ogółem, podobnie jak w latach poprzednich, nie wydano żadnych pierwszorazowych ani ponownych orzeczeń rentowych z tytułu rozpoznania wg klasyfikacji ICD-10 B46 (ZUS 2021).

2.2.6 Leczenie mukormykozy

Leczenie chorych na mukormykozę jest zazwyczaj kompleksowe i uwzględnia postępowanie chirurgiczne i farmakologiczne. Opieka nad chorym z tym rozpoznaniem rozpoczyna się od likwidacji czynników predysponujących jak np. hiperglikemia, kwasica metaboliczna, stosowanie deferoksaminy, leczenie immunosupresyjne oraz neutropenia (Cox 2021).

Wczesne wdrożenie terapii farmakologicznej ma kluczowe znaczenie dla dalszego postępu choroby. Leczeniem pierwszego rzutu jest **liposomalna amfoterycyna B**. Liposomalna formuła leku umożliwia podanie wyższych dawek przy mniejszej nefrotoksyczności. W postaci izolowanej mukormykozy zajmującej nerkę zastosowanie znajduje **deoksyholan amfoterycyny B** stosowany samodzielnie lub w skojarzeniu z nefrektomią. Jeśli zabieg nefrektomii nie został przeprowadzony to deoksyholan amfoterycyny B jest terapią z wyboru we wstępnym leczeniu mukormykozy, ponieważ liposomalne formułacje tego leku nie przechodzą do nerki. **Pozakonazol** lub **izawukonazol** są stosowane jako terapia deeskalacyjna u chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie amfoterycyną B. Pozakonazol i izawukonazol mogą być również stosowane jako terapia ratunkowa u chorych, którzy nie odpowiedzieli na leczenie I wyboru lub nie tolerowali tego leczenia. Obydwa preparaty mogą być stosowane w formie doustnej lub dożyłnej w zależności od indywidualnej sytuacji klinicznej. W terapii deeskalacyjnej pozakonazolem zastosowanie znajdują preparaty o powolnym uwalnianiu leku (Brunet 2020, Cox 2021).

Leczenie chirurgiczne powinno zostać wdrożone, gdy istnieje podejrzenie zajęcia tkanek grzybem z rodzaju *Mucormyces*. Należy jednak pamiętać, że u wielu pacjentów zakażeniem objęte będą rozległe tkanki i leczenie chirurgiczne może być niewskazane (Cox 2021).

Ogółem, postępowanie w przypadku inwazyjnej mukormykozy składa się z trzech podstawowych elementów: opracowania chirurgicznego, terapii przeciwgrzybiczej oraz kontroli choroby podstawowej. W 2018 r. opracowano algorytmy postępowania ukierunkowujące klinicystów w zakresie diagnostyki i terapii inwazyjnej mukormykozy, co zaowocowało stworzeniem zintegrowanego systemu z odpowiednią punkcją – *The EQUAL Mucormycosis Score 2018* – która pozwala na agregację i różnicowanie składowych elementów i dostarczenie narzędzia pomocnego w nadzorze przeciwgrzybiczym. Skala ta służy do zrównoważonej oceny postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w mukormykozie i stanowi formę kontroli jakości prowadzonego leczenia. Im wyższa punkcja, tym postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne bardziej zgodne z rekomendacjami. Algorytm powstał w oparciu o rekomendacje aktualnych, na dzień opracowania, dokumentów światowych organizacji, w tym – ESCMID (z ang. *European*

Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases), ECMM (z ang. *European Confederation of Medical Mycology*), IDSA (z ang. *Infectious Diseases Society of America*), IDWP-GSHMO (z ang. *Infectious Diseases Working Party of the German Society for Hematology and Medical Oncology*) oraz ECIL (z ang. *European Conference on Infections in Leukemia*). Zalecenia zostały uszeregowane w trzy grupy dotyczące diagnostyki, leczenia i badań kontrolnych (z ang. *follow-up*) (Styczyński 2018). W tabeli poniżej przedstawiono punktację *EQUAL Mucormycosis Score 2018*.

Tabela 19. Skala *EQUAL Mucormycosis 2018*.

Punktacja mukormykozy (<i>EQUAL Mucormucosis Score 2018</i>)				
ROZPOZNANIE	Neutropenia > 10 dni lub allo-HSCT → profilaktyka z lekiem aktywnym na grzyby pleśniowe	3 pkt		
	Przetrwiała gorączka 72-96 godzin → TK płuc	3 pkt		
	Odwrócony objaw halo	2 pkt		
	▪ TK/MRI: głowa, szyja, brzuch			
	Odwrócony objaw halo → BAL	1 pkt		
	▪ Mikroskopia bezpośrednia:			
	▪ Posiew			
	▪ PCR na grzyby (pan-fungal, <i>Aspergillus</i> , <i>Mucorales</i>)	1 pkt		
	Testy mikrobiologiczne ujemne → biopsja	2 pkt		
	▪ Hodowla tkankowa			
▪ Histopatologia				
▪ Badania molekularna na świeżym materiale klinicznym lub tkance z bloczka parafinowego				
Wzrost izolatu → identyfikacja gatunku i mykogram	2 pkt			
I LINIA	Opracowanie chirurgiczne	2 pkt		
	z mikroskopowo wolnym marginesem resekcji	1 pkt		
	L-AmB ≥ 5 mg/kg/dobę	3 pkt		
	Lub izawukonazol z TDM lub pozakonazol z TDM	2 pkt		
	Kontrola czynników ryzyka: neutropenia, hiperglikemia, kwasica metaboliczna, steroidy	2 pkt		
DALSZY OPIEKI	TK w 7. dniu	2 pkt		
	TK w 14. dniu	2 pkt		
	TK co tydzień do momentu poprawy	2 pkt		
Maksymalna punktacja		Jeśli: izolat	Jeśli: biopsja	Jeśli: izolat + biopsja
Rozpoznanie	11	13	16	18
Leczenie			8	
Dalsza opieka			6	
Razem	25	27	30	32

HSCT – przeszczep komórek krwiotwórczych (z ang. *hematopoietic stem cell transplantation*); TK – tomografia komputerowa; BAL – przeoskrzelowa biopsja płuca (z ang. *bronchoalveolar lavage*); PCR – łańcuchowa reakcja polimerazy (z ang. *polymerase chain reaction*); TDM – monitorowanie stężeń leku (z ang. *therapeutic drug monitoring*).

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

2.2.7 Wytyczne praktyki klinicznej

Przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było odnalezienie aktualnych wytycznych praktyki klinicznej dotyczących postępowania u dorosłych pacjentów z mukormykozą. W celu przedstawienia wyłącznie najbardziej aktualnych zaleceń wyszukiwanie wytycznych zagranicznych ograniczono do publikacji z lat 2016-2021. W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano 5 dokumentów poniższych towarzystw:

- *Polish Society of Hematology and Blood Transfusion, Polish Society of Pediatric Oncology and Hematology* oraz *Polish Adult Leukemia Study Group* – 2020;
- *National Comprehensive Cancer Network* – 2021;
- *Infectious Diseases Working Party of the German Society of Hematology and Medical Oncology* – 2019;
- *European Confederation of Medical Mycology – Mycoses Study Group Education and Research Consortium* – 2019;
- *European Conference on Infections in Leukemia* – 2017.

Ponadto odnaleziono publikację *Dzierżanowska-Fangrat 2015* podsumowującą rekomendacje dotyczące terapii inwazyjnej choroby grzybiczej u pacjentów z nowotworami hematologicznymi lub poddawanych przeszczepieniu komórek krwiotwórczych, w której zawarto również zalecenia dotyczące leczenia mukormykozy. Należy jednak zwrócić uwagę, że niniejsze rekomendacje powstały w oparciu o europejskie opracowanie *ECIL-5*.

Data ostatniego wyszukiwania: 28.09.2021 r.

2.2.7.1 Wytyczne kliniczne krajowe

2.2.7.1.1 *Polish Society of Hematology and Blood Transfusion, Polish Society of Pediatric Oncology and Hematology* oraz *Polish Adult Leukemia Study Group*

Odnaleziono wytyczne praktyki klinicznej opublikowane w 2020 r. przez ***Polish Society of Hematology and Blood Transfusion, Polish Society of Pediatric Oncology and Hematology*** oraz ***Polish Adult Leukemia Study Group*** dotyczące leczenia przeciwgrzybiczego u dorosłych i dzieci ze schorzeniami hematologicznymi (*Gil 2020*).

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 leczeniu mukormykozy eksperci podkreślają konieczność kompleksowego podejścia uwzględniającego terapię choroby podstawowej, farmakologiczne leczenie przeciwgrzybicze oraz leczenie chirurgiczne. Leczeniem pierwszego wyboru jest **liposomalna amfoterycyna B** w wysokich dawkach (5-10 mg/kg) lub (w przypadkach bez zajęcia OUN) **amfoterycyna w kompleksach lipidowych** w dawce 5 mg/kg. **Pozakonazol** lub **izawukonazol** mogą być stosowane w ramach terapii ratunkowej. Leczenie chirurgiczne jest rekomendowane szczególnie w postaci nosowo-oczno-mózgowej, tkanek miękkich oraz w przypadku zlokalizowanych zmian płucnych i postaci rozsianej. Czas trwania leczenia w badaniach klinicznych wynosił od 27 do 735 dni (mediana) (Gil 2020).

2.2.7.1.2 Polska adaptacja wytycznych ECIL-5 (Dzierżanowska-Fangrat 2015)

W wyniku wyszukiwania odnaleziono ponadto publikację z 2015 r. stanowiącą rekomendacje terapii inwazyjnej choroby grzybiczej u pacjentów z nowotworami hematologicznymi lub poddawanych przeszczepieniu komórek krwiotwórczych, w której zawarto również zalecenia dotyczące leczenia mukormykozy. Należy jednak zwrócić uwagę, że niniejsze rekomendacje powstały w oparciu o europejskie opracowanie ECIL-5 (Dzierżanowska-Fangrat 2015).

Podstawą terapii I linii w mukormykozach jest kontrola choroby podstawowej oraz chirurgiczne opracowanie ogniska zakażenia. W pierwszej linii leczenia farmakologicznego zalecane są duże dawki **lipidowych preparatów amfoterycyny B**. W leczeniu ratunkowym podkreśla się konieczność jednoczesnej terapii przeciwgrzybiczej, kontrolę choroby podstawowej i leczenie chirurgiczne ogniska zakażenia. Rekomendowaną technologią II linii jest **pozakonazol**, ale można również rozważyć leczenie skojarzone oparte na lipidowej postaci AmB oraz kaspofunginie lub lipidowej postaci AmB z pozakonazolem. Przeciwwskazane jest równoczesne stosowanie leczenia chelatującego. W terapii podtrzymującej w mukormykozie lub w przypadku nietolerancji leczenia I rzutu zaleca się **pozakonazol**. Jeśli to możliwe, można dołączyć ten lek już do leczenia I rzutu przez okres co najmniej 5 dni, aby uzyskać odpowiednie stężenie terapeutyczne. Wskazane również monitorowanie stężenia leku (TMD) (Dzierżanowska-Fangrat 2015).

W tabeli poniżej podsumowano powyższe rekomendacje.

Tabela 20. Podsumowanie rekomendacji dotyczących leczenia mukormykozy w oparciu o opracowanie ECIL-5 (Dzierżanowska-Fangrat 2015).

Lek	Rekomendacja	Uwagi
Leczenie musi obejmować: terapię przeciwgrzybiczą, kontrolę choroby podstawowej i chirurgiczne opracowanie ogniska zakażenia [AII]		
Kontrola choroby podstawowej	AII	▪ kontrola cukrzycy

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

Lek	Rekomendacja	Uwagi
		<ul style="list-style-type: none"> ▪ hematopoetyczne czynniki wzrostu w neutropenii ▪ odstawienie lub zmniejszenie dawek steroidów ▪ redukcja leczenia immunosupresyjnego
Chirurgia: postać nosowo-oczno-mózgowa	AII	
zajęcie tkanek miękkich	AII	-
zlokalizowane zmiany płucne	BIII	
postać rozsiana	CIII	
L-AmB	BII	w zakażeniach OUN i w niewydolności nerek preferowany
ABCL	BII	L-AmB
D-AmB	CII	-
Pozakonazol	CIII	Brak danych, by zalecać w terapii I rzutu; można zastosować, gdy AmB bezwzględnie przeciwwskazana
Leczenie skojarzone	CIII	
Komora hiperbaryczna	CIII	

2.2.7.2 Wytyczne kliniczne zagraniczne

2.2.7.2.1 *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*

W wytycznych opracowanych przez *National Comprehensive Cancer Network* z 2021 r. dotyczących profilaktyki i leczenia zakażeń u pacjentów onkologicznych nie zawarto szczegółowych rekomendacji dotyczących leczenia mukormykozy, a jedynie wymieniono możliwe, dostępne opcje lecznicze w tej jednostce chorobowej, zaznaczając, iż dowody naukowe wspierające te zalecenia są mało wiarygodne (*NCCN 1.2021*).

Wyróżniono możliwość zastosowania **amfoterycyny B**, szczególnie postaci lipidowej obciążonej niższym ryzykiem nefrotoksyczności, w połączeniu z wczesnym, agresywnym opracowaniem chirurgicznym ogniska zakażenia, jeśli takie postępowanie jest możliwe w danym przypadku. Ponadto, zwrócono uwagę na obiecujące wyniki badań uwzględniające zastosowanie **izawukonazolu** i **pozakonazolu** w leczeniu chorych opornych lub nietolerujących amfoterycyny B. Powyższe terapie mogą być również rozważane w terapii podtrzymującej po opanowaniu zakażenia amfoterycyną B i/lub leczeniem chirurgicznym (*NCCN 1.2021*).

2.2.7.2.2 *Infectious Diseases Working Party of the German Society of Hematology and Medical Oncology (AGIHO-DGHO)*

Odnaleziono zaktualizowane wytyczne praktyki klinicznej 2019 opracowane przez towarzystwo *Infectious Diseases Working Party of the German Society of Hematology and Medical Oncology* 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

opublikowane w marcu 2020 r. dotyczące leczenia inwazyjnej choroby grzybiczej u pacjentów z chorobami nowotworowymi (AGIHO-DGHO 2019).

W opracowaniu zawarto rekomendacje dotyczące leczenia mukormykozy u dorosłych pacjentów ze schorzeniami hematoonkologicznymi. Autorzy podkreślają, że właściwe postępowanie powinno obejmować połączenie chirurgicznego opracowania ogniska zakażenia oraz farmakologiczne leczenie przeciwgrzybicze [All]. W terapii I wyboru zastosowanie znajdują: liposomalna amfoterycyna B, izawukonazol oraz pozakonazol. Doniesienia naukowe wspierają zastosowanie **liposomalnej amfoterycyny B** w dawce 5 mg/kg/d oraz w dawkach > 5 do 10 mg/kg/d [All]. Ponadto, w leczeniu I wyboru z mniejszą siłą rekomendacji, zalecane są również: **izawukonazol** (dawka: 200 mg/d) oraz **pozakonazol** (dawka: 4x200 mg) [BIIu]. W ramach terapii II wyboru zaleca się **izawukonazol** [Allh] lub **pozakonazol** [Allu]. Jako alternatywę dla powyższych terapii można zastosować wszystkie trzy **lipidowe formy amfoterycyny B** [BIIu]. Z kolei, dezoksycholan amfoterycyny B nie jest zalecany z uwagi na działanie nefrotoksyczne [DI], a leczenie skojarzone nie zostało poddane właściwej ocenie, jednak zwraca się uwagę na obiecujące wyniki skojarzenia **liposomalnej amfoterycyny B z pozakonazolem** [BIIu] oraz **liposomalnej amfoterycyny B z kaspofunginą** u pacjentów bez schorzeń onkologicznych [CIII] (AGIHO-DGHO 2019).

2.2.7.2.3 *European Confederation of Medical Mycology – Mycoses Study Group Education and Research Consortium (ECMM-MSG-ERC)*

Odnaleziono wytyczne kliniczne opracowane w 2019 r. przez towarzystwa *European Confederation of Medical Mycology – Mycoses Study Group Education and Research Consortium* dotyczące leczenia mukormykozy. W dokumencie przedstawiono zalecane ścieżki postępowania w zależności od dostępności poszczególnych leków przeciwgrzybiczych (ECMM-MSG-ERC 2019).

Autorzy podkreślają, że podejrzewana, jak i potwierdzona mukormykoza jest stanem nagłym i wymaga natychmiastowej interwencji. Silnie rekomendowane jest chirurgiczne opracowanie ogniska zakażenia z czystymi marginesami oraz natychmiastowe rozpoczęcie systemowego leczenia przeciwgrzybiczego. Ponadto, silnie zalecane jest kontynuowanie leczenia systemowego do uzyskania trwałego ustąpienia immunosupresji i całkowitej odpowiedzi w badaniach obrazowych (która może być trudna do oceny z uwagi na obecność bliznowacenia i zmiany pooperacyjne). Wyniki badań umiarkowanie wspierają prowadzenie leczenia i.v. do momentu stabilizacji choroby. W przypadku zmiany drogi podawania na doustną silnie rekomendowane jest zastosowanie izawukonazolu lub pozakonazolu w tabletkach DR. Leki te mogą być stosowane w leczeniu podtrzymującym (ECMM-MSG-ERC 2019).

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 podsumowano zalecane postępowanie w zależności od dostępności preparatów przeciwgrzybiczych.

Tabela 21. Podsumowanie zalecanego postępowania w zależności od dostępności preparatów przeciwgrzybiczych (ECMM-MSG-ERC 2019).

	DOSTĘPNOŚĆ WSZYSTKICH TERAPII	NIEDOSTĘPNOŚĆ LIPIDOWYCH POSTACI AMFOTERYCYNY B	NIEDOSTĘPNOŚĆ IZAWUKONAZOLU I POZAKONAZOLU I.V. I TABLETEK DR	
Leczenie I wyboru	Silnie zalecane	liposomalna amfoterycyna B 5-10 mg/kg/d od dnia 1 (w przypadku zajęcia mózgu i u chorych po przeszczepie narządów litych – dawka 10 mg/kg/d od dnia 1); u chorych z wyjściowymi zaburzeniami czynności nerek: izawukonazol i.v., pozakonazol i.v.	liposomalna amfoterycyna B 5-10 mg/kg/d od dnia 1 (w przypadku zajęcia mózgu – liposomalna amfoterycyna B w dawce 10 mg/kg/d od dnia 1; u chorych po przeszczepie narządów litych – liposomalna amfoterycyna B lub amfoterycyna B w kompleksach lipidowych w dawce 10 mg/kg/d od dnia 1);	
	Umiarkowanie zalecane	izawukonazol i.v., pozakonazol i.v.	izawukonazol i.v., pozakonazol i.v.	
	Marginalnie zalecane	pozakonazol w zawiesinie doustnej, liposomalna amfoterycyna B w dawce <5 mg/kg/d.	pozakonazol w zawiesinie doustnej.	pozakonazol w zawiesinie doustnej, liposomalna amfoterycyna B w dawce <5 mg/kg/d.
	Niezalecane	dezoksycholan amfoterycyny B, bez względu na dawkę	dezoksycholan amfoterycyny B, bez względu na dawkę	dezoksycholan amfoterycyny B, bez względu na dawkę
Odpowiedź na leczenie	Częściowa/stabilizacja	kontynuacja leczenia pierwszego wyboru lub zmiana na leczenie doustne: izawukonazol p.o. lub pozakonazol w tabletkach o opóźnionym uwalnianiu (DR) [umiarkowanie zalecane];	kontynuacja leczenia pierwszego wyboru lub zmiana na leczenie doustne: izawukonazol p.o. lub pozakonazol w tabletkach o opóźnionym uwalnianiu (DR) [umiarkowanie zalecane];	
	Progresja	<u>silnie zalecane: izawukonazol i.v., pozakonazol i.v. lub pozakonazol tabletki DR lub liposomalna amfoterycyna B 10 mg/kg/d od dnia 1;</u> <u>umiarkowanie zalecane: amfoterycyna B w kompleksach lipidowych lub liposomalna amfoterycyna B w dawce 5 mg/kg/d od dnia 1;</u>	<u>silnie zalecane: izawukonazol i.v. lub p.o., pozakonazol i.v. lub pozakonazol tabletki DR;</u> <u>marginalnie zalecane: pozakonazol w zawiesinie doustnej;</u>	<u>silnie zalecane: liposomalna amfoterycyna B 10 mg/kg/d od dnia 1;</u> <u>umiarkowanie zalecane: amfoterycyna B w kompleksach lipidowych lub liposomalna amfoterycyna B w dawce 5 mg/kg/d od dnia 1;</u> <u>marginalnie zalecane: leczenie skojarzone z udziałem pozakonazolu;</u>
	Toksyczność	<u>silnie zalecane: izawukonazol i.v., pozakonazol i.v. lub pozakonazol tabletki DR;</u> <u>umiarkowanie zalecane: amfoterycyna B w kompleksach lipidowych lub liposomalna amfoterycyna B w dawce 5 mg/kg/d od dnia 1;</u> <u>marginalnie zalecane: pozakonazol w zawiesinie doustnej.</u>	<u>silnie zalecane: izawukonazol i.v. lub p.o., pozakonazol i.v. lub pozakonazol tabletki DR;</u> <u>marginalnie zalecane: pozakonazol w zawiesinie doustnej.</u>	<u>umiarkowanie zalecane: amfoterycyna B w kompleksach lipidowych lub liposomalna amfoterycyna B w dawce 5 mg/kg/d od dnia 1;</u> <u>marginalnie zalecane: pozakonazol w zawiesinie doustnej.</u>

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 przedstawiono podsumowanie siły rekomendacji i poziomu jakości dowodów naukowych dla poszczególnych

Tabela 22. Podsumowanie siły rekomendacji i jakości dowodów naukowych dla poszczególnych terapii w zależności od populacji (ECMM-MSG-ERC 2019).

Populacja	Cel leczenia	Interwencja	Siła rekomendacji	Jakość dowodów
Leczenie pierwszego wyboru (monoterapie)				
Dowolna	Wyleczenie i poprawa przeżycia	Amfoterycyna B w dowolnej postaci, eskalacja dawki	D	IIu
Dowolna	Wyleczenie i poprawa przeżycia	Amfoterycyna B, liposomalna, 5–10 mg/kg/d	A	IIu
Zajęcie OUN	Wyleczenie	Amfoterycyna B, liposomalna, 10 mg/kg/d, początkowo 28 dni	A	III
Dorośli biorcy przeszczepów narządów litych	Wyleczenie	Amfoterycyna B, postać lipidowa nie podano dawki	A	IIh
Dorośli biorcy przeszczepów narządów litych	Wyleczenie	Amfoterycyna B, kompleksy lipidowe; 10 mg/kg/d	A	III
Dowolna, bez zajęcia OUN	Wyleczenie	Amfoterycyna B, kompleksy lipidowe; 5 mg/kg/d	B	IIu
Nowotwór hematologiczny	Wyleczenie	Amfoterycyna B, liposomalna; 1–<5 mg/kg/d ± chirurgia	C	III
Dowolna	Wyleczenie	Izawukonazol p.o. or i.v.; 3 × 200 mg w dniach 1–2, 1 × 200 mg/d od dnia 3	B	IIh
Dowolna	Wyleczenie	Pozakonazol tabletki DR lub i.v. 2 × 300 mg w dniu 1, 1 × 300 mg od dnia 2	B	IItu
Dowolna	Wyleczenie	Pozakonazol w zawieszynie doustnej; 4 × 200 mg/d lub 2 × 400 mg/d	C	IIu
Dowolna	Wyleczenie	Amfoterycyna B, dezoksycholan, dowolna dawka (jeżeli żadna inna terapia nie jest dostępna)	D	IIt
Mukormykoza oczodołowa	Wyleczenie	Wstrzyknięcie pozagałkowe dezoksycholanu amfoterycyny B, dodatkowo, poza leczeniem systemowym	D	III
Choroba oporna na leczenie				
Oporność	Wyleczenie	Izawukonazol i.v. lub p.o. 3x200 mg w dniach 1–2, 1x200 mg od dnia 3	A	IIh
Oporność	Wyleczenie	Pozakonazol tabletki DR lub i.v. 2x300 mg w dniu 1, 1x300 mg od dnia 2	A	IIt
Oporność	Wyleczenie	Amfoterycyna B, liposomalna 10 mg/kg	A	IIut
Oporność	Wyleczenie	Amfoterycyna B, liposomalna 5 mg/kg	B	III
Oporność	Wyleczenie	Amfoterycyna B, kompleksy lipidowe 5 mg/kg	B	IIu
Oporność	Wyleczenie	Pozakonazol zawieszyna doustna 4x200 mg/d lub 2x400 mg/d	C	IIu
Oporność	Wyleczenie	Skojarzenie amfoterycyny B liposomalnej lub w kompleksach lipidowych z pozakonazolem	C	IIu
Nietolerancja i toksyczność				

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	Cel leczenia	Interwencja	Siła rekomendacji	Jakość dowodów
Toksyczność	Wyleczenie	Izawukonazol i.v. lub p.o. 3x200 mg w dniu 1-2, 1x200 mg od dnia 3	A	IIh
Toksyczność	Wyleczenie	Pozakonazol tabletki DR lub i.v. 2x300 mg w dniu 1, 1x300 mg od dnia 2	A	IIt
Nefrotoksyczność	Wyleczenie	Amfoterycyna B, liposomalna 5 mg/kg	B	III
Nefrotoksyczność	Wyleczenie	Amfoterycyna B, kompleksy lipidowe 5 mg/kg	B	IIu
Nefrotoksyczność	Wyleczenie	Amfoterycyna B, zawiesina koloidalna 5 mg/kg	B	IIu
Toksyczność	Wyleczenie	Pozakonazol, zawiesina doustna 4x200 mg/d lub 2x400 mg/d	C	IIu
Czas trwania leczenia				
Dowolna	Wyleczenie	Kontynuacja leczenia do uzyskania całkowitej odpowiedzi w badaniu obrazowym i trwałego odwrócenia immunosupresji	A	III
Dowolna	Stabilizacja choroby	Leczenie pierwszego wyboru i.v. do uzyskania stabilizacji choroby	B	IIu
Dowolna	Stabilizacja choroby	Leczenie pierwszego wyboru i.v. do uzyskania stabilizacji choroby i negatywizacji PCR	C	IIu
Dowolna	Umożliwienie leczenia p.o. choroby stabilnej	Izawukonazol p.o. 3x200 mg w dniach 1-2, 1x200 mg od dnia 3	A	IIh
Dowolna	Umożliwienie leczenia p.o. choroby stabilnej	Pozakonazol tabletki DR 2x300 mg w dniu 1, 1x300 mg od dnia 2	A	IIt
Dowolna	Umożliwienie leczenia p.o. choroby stabilnej	Pozakonazol w zawieszynie doustnej 4x200 mg/d lub 2x400 mg/d	C	IIu
Zajęcie OUN	Umożliwienie leczenia p.o. choroby stabilnej	Pozakonazol tabletki DR 2x300 mg w dniu 1, 1x300 mg od dnia 2	C	III

2.2.7.2.4 European Conference on Infections in Leukemia (ECIL)

W 2017 r. europejskie towarzystwo *European Conference on Infections in Leukemia* opublikowało kolejny dokument ECIL-6 stanowiący rekomendacje leczenia inwazyjnej kandydozy, aspergilozy i mukormykozy u pacjentów chorych na białaczkę i po przeszczepie komórek krwiotwórczych (HSCT) (ECIL 2017).

Leczenie I wyboru powinno uwzględnia terapię farmakologiczną, postępowanie zabiegowe oraz kontrolę choroby podstawowej [AII]. Wśród terapii farmakologicznych autorzy wyróżniają możliwość zastosowania **dezoksyholanu amfoterycyny B** [CII], **liposomalnej amfoterycyny B** [BII] (w dawce 5mg/kg/d; postać liposomalna powinna być preferowana w zakażeniach OUN i/lub u chorych z niewydolnością

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

nerek), **amfoterycyny B w kompleksach lipidowych** [BII], **amfoterycyny B w zawieszynie koloidalnej** [CII]. **Pozakonazol** jest rekomendowany u pacjentów, u których amfoterycyna B jest bezwzględnie przeciwwskazana [CIII]. W niektórych przypadkach korzystne może być zastosowanie leczenia skojarzonego [CIII], jednak nie rekomenduje się leczenia skojarzonego z deferyazyroksem [AII]. Autorzy rekomendacji zaznaczają, że przez kontrolę choroby podstawowej rozumie się kontrolę cukrzycy, podawanie czynników wzrostu w neutropenii, przerwanie/zmniejszenie dawki sterydów, zmniejszenie intensywności leczenia immunosupresyjnego [AII]. Leczenie zabiegowe jest rekomendowane w postaciach: nosowo-oczodołowo-mózgowych [AII], tkanki miękkiej [AII], zlokalizowanych zakażeń w płucach [BIII], zakażeń rozsianych [CIII] (w wybranych przypadkach) (*ECIL 2017*).

W ramach leczenia ratunkowego autorzy zalecają **pozakonazol** [BII], **skojarzenie postaci lipidowej amfoterycyny B z kaspofunginą** [BIII], **skojarzenie postaci lipidowej amfoterycyny B z pozakonazolem** [BIII]. Z kolei, w ramach leczenia podtrzymującego zaleca się **pozakonazol** [BIII] (*ECIL 2017*).

2.2.7.3 Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych

W ramach przeglądu wytycznych klinicznych wydanych w latach 2016-2021 przez towarzystwa naukowe międzynarodowe, krajów europejskich lub USA, zawierających zalecenia dotyczące leczenia mukormykozy, zidentyfikowano aktualne, międzynarodowe wytyczne leczenia tej choroby o zasięgu światowym, opracowane pod auspicjami ECMM i MSG ERC (*ECMM-MSG-ERC 2019*). We wspomnianym dokumencie nie wyodrębniono wprost poszukiwanej subpopulacji pacjentów „u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane”. Wyodrębniono natomiast zalecenia dla chorych, u których wyjściowo występują zaburzenia czynności nerek i w grupie tej nie zalecono stosowania w leczeniu pierwszego wyboru liposomalnej amfoterycyny B (silnie rekomendowanej w dawce 5-10 mg/kg/d u pozostałych pacjentów). U chorych z zaburzeniami czynności nerek silnie zalecane jest stosowanie w leczeniu pierwszego wyboru **izawukonazolu** lub **pozakonazolu**, oba leki **w dożylnych wlewach (i.v.)**. W leczeniu ratunkowym (w przypadku progresji choroby w trakcie leczenia pierwszego wyboru) silnie zalecane są, poza lipidowymi postaciami amfoterycyny B: **izawukonazol i.v.**, **pozakonazol i.v.** i **pozakonazol tabletki o opóźnionym uwalnianiu (DR)**. Wymienione postacie izawukonazolu i pozakonazolu są silnie rekomendowane do stosowania także w sytuacji wystąpienia toksyczności leczenia pierwszego wyboru. Zgodnie z cytowanym dokumentem **izawukonazol i.v.** i **pozakonazol i.v.** stanowią również umiarkowanie rekomendowane opcje leczenia pierwszego wyboru w sytuacji niedostępności liposomalnej amfoterycyny B (przy czym w

opisanej sytuacji brak jest opcji silnie rekomendowanych, poza wymienionymi lekami dla chorych z zaburzeniami czynności nerek).

Ponadto w cytowanych wyżej, światowych wytycznych izawukonazol jest umiarkowanie zalecany do stosowania w leczeniu pierwszego wyboru mukormykozy (bez względu na obecność przeciwwskazań do stosowania amfoterycyny B) oraz silnie zalecany do stosowania w leczeniu podtrzymującym - w postaci doustnej (p.o.), po uzyskaniu stabilizacji choroby dożylnym leczeniem przeciwgrzybiczym.

Autorzy światowych wytycznych podkreślają ponadto konieczność podjęcia natychmiastowego leczenia w przypadku potwierdzonej, jak i podejrzewanej mukormykozy, istotną rolę leczenia chirurgicznego (poza systemowym leczeniem przeciwgrzybiczym) oraz zalecają kontynuowanie leczenia systemowego do uzyskania trwałego ustąpienia immunosupresji i całkowitej odpowiedzi w badaniach obrazowych.

Zalecenia pozostałych odnalezionych wytycznych są zbliżone do wyżej opisanych, z wyjątkiem najstarszych (ECIL 2017), w których izawukonazol nie został jeszcze uwzględniony jako opcja leczenia mukormykozy.

Tabela 23. Podsumowanie kluczowych zaleceń dotyczących leczenia mukormykozy.

Wytyczne (region)	Zakres (populacja) wytycznych	Kluczowe zalecenia dotyczące leczenia mukormykozy
REKOMENDACJE KRAJOWE		
PSHBT- PSPOH-PALG 2020 (Polska)	Leczenie mukormykozy u dorosłych pacjentów ze schorzeniami hematologicznymi lub po HCT	<p><u>Leczenie I wyboru:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • liposomalna amfoterycyna B w wysokiej dawce 5-10 mg/kg [AII] • amfoterycyna B w kompleksach lipidowych w dawce 5 mg/kg (u pacjentów bez zajęcia OUN) [BII] • pozakonazol [BIII] • terapię skojarzone: liposomalna amfoterycyna B + pozakonazol [CIII], liposomalna amfoterycyna B + kaspofungina [CIII] <p><u>Leczenie II wyboru:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • izawukonazol [AII], pozakonazol [BII], leczenie skojarzone [BIII]
		<p>Polskie opracowanie rekomendacji ECIL-5, 2015 (Polska)</p> <p>Leczenie mukormykozy u dorosłych pacjentów z nowotworami hematologicznymi lub po HCT</p> <p><u>Leczenie I wyboru:</u> liposomalna amfoterycyna B w dużych dawkach [BII]</p> <p><u>Leczenie ratunkowe:</u> pozakonazol, leczenie skojarzone lipidowe postaci amfoterycyny B + kaspofungina/pozakonazol [CIII]</p> <p><u>Leczenie podtrzymujące:</u> pozakonazol</p>
REKOMENDACJE ZAGRANICZNE		
ECMM & MSG ERC 2019 (międzynarodowe)	Światowe wytyczne rozpoznawania i leczenia mukormykozy	<p>POSTĘPOWANIE W SYTUACJI DOSTĘPNOŚCI WSZYSTKICH TERAPII PRZECIWRZYBICZYCH</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Leczenie pierwszego wyboru:</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Silnie zalecane: <ul style="list-style-type: none"> ▪ liposomalna amfoterycyna B 5-10 mg/kg/d od dnia 1 (w przypadku zajęcia mózgu i u chorych po przeszczepie narządów litych – dawka 10 mg/kg/d od dnia 1); ▪ u chorych z wyjściowymi zaburzeniami czynności nerek: izawukonazol i.v., pozakonazol i.v. ○ Umiarkowanie zalecane: izawukonazol i.v., pozakonazol i.v.

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

Wytyczne (region)	Zakres (populacja) wytycznych	Kluczowe zalecenia dotyczące leczenia mukormykozy
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Marginalnie zalecane: pozakonazol w zawieszynie doustnej, liposomalna amfoterycyna B w dawce <5 mg/kg/d. ○ Niezalecane (należy unikać stosowania): dezoksycholan amfoterycyny B, bez względu na dawkę. ● <u>Następnie w zależności od odpowiedzi na leczenie:</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>częściowa odpowiedź lub stabilizacja choroby:</u> kontynuacja leczenia pierwszego wyboru lub zmiana na leczenie doustne: izawukonazol p.o. lub pozakonazol w tabletkach o opóźnionym uwalnianiu (DR) [umiarkowanie zalecane]; ○ <u>progresja choroby (leczenie ratunkowe):</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ silnie zalecane: izawukonazol i.v., pozakonazol i.v. lub pozakonazol tabletki DR lub liposomalna amfoterycyna B 10 mg/kg/d od dnia 1; ▪ umiarkowanie zalecane: amfoterycyna B w kompleksach lipidowych lub liposomalna amfoterycyna B w dawce 5 mg/kg/d od dnia 1; ▪ marginalnie zalecane: pozakonazol w zawieszynie doustnej, leczenie skojarzone z udziałem pozakonazolu ○ <u>toksyczność:</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ silnie zalecane: izawukonazol i.v., pozakonazol i.v. lub pozakonazol tabletki DR; ▪ umiarkowanie zalecane: amfoterycyna B w kompleksach lipidowych lub liposomalna amfoterycyna B w dawce 5 mg/kg/d od dnia 1; ▪ marginalnie zalecane: pozakonazol w zawieszynie doustnej.
		<p>POSTĘPOWANIE W SYTUACJI NIEDOSTĘPNOŚCI LIPIDOWYCH POSTACI AMFOTERYCYNY B</p> <ul style="list-style-type: none"> ● <u>Leczenie pierwszego wyboru:</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Silnie zalecane: u chorych z wyjściowymi zaburzeniami czynności nerek: izawukonazol i.v., pozakonazol i.v. ○ Umiarkowanie zalecane: izawukonazol i.v., pozakonazol i.v. ○ Marginalnie zalecane: pozakonazol w zawieszynie doustnej. ○ Niezalecane (należy unikać stosowania): dezoksycholan amfoterycyny B, bez względu na dawkę. ● <u>Następnie w zależności od odpowiedzi na leczenie:</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>częściowa odpowiedź lub stabilizacja choroby:</u> kontynuacja leczenia pierwszego wyboru lub zmiana na leczenie doustne: izawukonazol p.o. lub pozakonazol w tabletkach o opóźnionym uwalnianiu (DR) [umiarkowanie zalecane]; ○ <u>progresja choroby:</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ silnie zalecane: izawukonazol i.v. lub p.o., pozakonazol i.v. lub pozakonazol tabletki DR; ▪ marginalnie zalecane: pozakonazol w zawieszynie doustnej; ○ <u>toksyczność:</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ silnie zalecane: izawukonazol i.v. lub p.o., pozakonazol i.v. lub pozakonazol tabletki DR; ▪ marginalnie zalecane: pozakonazol w zawieszynie doustnej.
		<p>POSTĘPOWANIE W SYTUACJI NIEDOSTĘPNOŚCI IZAWUKONAZOLU I POZAKONAZOLU IV I TABLETEK DR</p> <ul style="list-style-type: none"> ● <u>Leczenie pierwszego wyboru:</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Silnie zalecane: <ul style="list-style-type: none"> ▪ liposomalna amfoterycyna B 5-10 mg/kg/d od dnia 1 (w przypadku zajęcia mózgu – liposomalna amfoterycyna B w dawce 10 mg/kg/d od dnia 1; u chorych po przeszczepie narządów litych – liposomalna amfoterycyna B lub amfoterycyna B w kompleksach lipidowych w dawce 10 mg/kg/d od dnia 1); ○ Marginalnie zalecane: pozakonazol w zawieszynie doustnej, liposomalna amfoterycyna B w dawce <5 mg/kg/d. ○ Niezalecane (należy unikać stosowania): dezoksycholan amfoterycyny B, bez względu na dawkę. ● <u>Następnie w zależności od odpowiedzi na leczenie:</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>progresja choroby:</u>

Wytyczne (region)	Zakres (populacja) wytycznych	Kluczowe zalecenia dotyczące leczenia mukormykozy
AGIHO of DGHO 2019 (Niemcy)	Leczenie IFD u chorych na nowotwory złośliwe	<ul style="list-style-type: none"> ▪ silnie zalecane: liposomalna amfoterycyna B 10 mg/kg/d od dnia 1; ▪ umiarkowanie zalecane: amfoterycyna B w kompleksach lipidowych lub liposomalna amfoterycyna B w dawce 5 mg/kg/d od dnia 1; ▪ marginalnie zalecane: leczenie skojarzone z udziałem pozakonazolu; ○ <u>toksyczność</u>: <ul style="list-style-type: none"> ▪ umiarkowanie zalecane: amfoterycyna B w kompleksach lipidowych lub liposomalna amfoterycyna B w dawce 5 mg/kg/d od dnia 1; <p>marginalnie zalecane: pozakonazol w zawieszynie doustnej.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leczenie obejmuje połączenie chirurgicznego opracowania ogniska zakażenia i leczenia przeciwgrzybiczego [AII]. • <u>W leczeniu pierwszego wyboru (primary therapy)</u>: <ul style="list-style-type: none"> ○ w większości dostępne dane wspierają stosowanie liposomalnej amfoterycyny B w dawce 5 mg/kg/d [AII] oraz w dawkach od >5 do 10 mg/kg/d [AII]; ○ izawukonazol (200 mg/d) i pozakonazol (4x200 mg/d) są zalecane z mniejszą siłą rekomendacji [BIIu]. • <u>W leczeniu drugiego wyboru</u>: <ul style="list-style-type: none"> ○ zalecane są izawukonazol [AIIh] lub pozakonazol [AIIu]; ○ jako alternatywa wobec w/w: wszystkie trzy postacie amfoterycyny B oparte na lipidach [BIIu]. • Nie jest zalecane stosowanie dezoksycholanu amfoterycyny B [DI]. • Zalecane jest chirurgiczne wycięcie ogniska choroby grzybiczej [AII]. • Leczenie skojarzone nie zostało właściwie przebadane, niemniej obiecujące są wyniki dla połączenia liposomalnej amfoterycyny B z pozakonazolem [BIIu], jak również połączenia liposomalnej amfoterycyny B z kaspofunginą u chorych bez nowotworu złośliwego [CIII].
NCCN 2021, wersja 1.2021 (USA)	Prewencja i leczenie zakażeń związanych z nowotworami złośliwymi	<p>Wytyczne nie zawierają szczegółowych zaleceń dotyczących leczenia mukormykozy. W nieaktualizowanej dyskusji* wśród dostępnych opcji wymieniono:</p> <ul style="list-style-type: none"> • amfoterycynę B (dla zmniejszenia ryzyka nefrotoksyczności zalecane jest stosowanie postaci lipidowej zamiast dezoksycholanu) w połączeniu z wczesnym, agresywnym opracowaniem chirurgicznym ogniska zakażenia, jeśli jest to właściwe w danym przypadku; • izawukonazol i pozakonazol (off-label) – obiecujące wyniki badań w <u>leczeniu pacjentów wykazujących oporność lub nietolerancję amfoterycyny B</u>; oba wymienione leki mogą być również rozważane do stosowania w leczeniu podtrzymującym po opanowaniu zakażenia amfoterycyną B i/lub chirurgicznym opracowaniem ogniska chorobowego. <p>Powyższe zalecenia sformułowano w oparciu o obserwację ograniczonej liczby pacjentów z analiz retrospektywnych, rejestrów i niezaślepionych badań prowadzonych na chorych z infekcjami opornymi na leczenie.</p>
ECIL 2017 [wytyczne ECIL-6] (międzynarodowe - Europa)	Leczenie inwazyjnej kandydozy, aspergilozy i mukormykozy u chorych na białaczkę i u biorców HSCT	<p>Rekomendacje dotyczące <u>leczenia pierwszego wyboru</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • leczenie przeciwgrzybicze: <ul style="list-style-type: none"> ○ dezoksycholan amfoterycyny B – CII; ○ liposomalna amfoterycyna B - BII (w dawce 5mg/kg/d; postać liposomalna powinna być preferowana w zakażeniach OUN i/lub u chorych z niewydolnością nerek); ○ amfoterycyna B w kompleksach lipidowych – BII; ○ amfoterycyna B w zawieszynie koloidalnej - CII; ○ pozakonazol – CIII (brak danych wspierających stosowanie w leczeniu pierwszego wyboru; <u>alternatywa w sytuacjach, gdy zastosowanie amfoterycyny B jest bezwzględnie przeciwwskazane</u>); ○ leczenie skojarzone – CIII; <p>Rekomendacje dotyczące <u>leczenia ratunkowego i podtrzymującego</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • leczenie ratunkowe: <ul style="list-style-type: none"> ○ postępowanie obejmuje leczenie przeciwgrzybicze, kontrolę choroby podstawowej i chirurgię – All; ○ pozakonazol – BII; ○ skojarzenie postaci lipidowej amfoterycyny B z kaspofunginą – BIII; ○ skojarzenie postaci lipidowej amfoterycyny B z pozakonazolem - BIII;

Wytyczne (region)	Zakres (populacja) wytycznych	Kluczowe zalecenia dotyczące leczenia mukormykozy
		<ul style="list-style-type: none">• leczenie podtrzymujące:<ul style="list-style-type: none">○ pozakonazol – BIII.

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

2.3 Leki zarejestrowane w leczeniu inwazyjnej aspergilozy i mukormykozy

W poniższym rozdziale przedstawiono opis technologii lekových zalecanych do stosowania w leczeniu inwazyjnej aspergilozy oraz mukormykozy. W tabeli poniżej przedstawiono poszczególne produkty lecznicze wraz z zarejestrowanymi wskazaniami na terenie UE.

Tabela 24. Podsumowanie leków stosowanych w leczeniu inwazyjnej aspergilozy i mukormykozy wraz z zarejestrowanymi przez EMA wskazaniami.

Produkt leczniczy (INN)	Rejestracja EMA
POCHODNE TRIAZOLU	
IZAWUKONAZOL [Cresemba] (ChPL Cresemba 2021)	Leczenie dorośtych pacjentów z rozpoznaniem: <ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>inwazyjnej aspergilozy</u> ▪ <u>mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane</u> Data rejestracji: 15 październik 2015 r.
WORYKONAZOL [Vfend] (ChPL Vfend 2021)	U dorośtych i dzieci w wieku od 2 lat , w leczeniu: <ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>inwazyjnej aspergilozy</u> ▪ kandydemii u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii ▪ ciężkich, opornych na flukonazol zakażeń inwazyjnych <i>Candida</i> (w tym <i>C. krusei</i>) ▪ ciężkich zakażeń grzybiczych wywołanych przez <i>Scedosporium spp.</i> i <i>Fusarium spp.</i> ▪ profilaktyka inwazyjnych zakażeń grzybiczych u pacjentów wysokiego ryzyka po HSCT ▪ Produkt leczniczy Vfend należy stosować przede wszystkim u pacjentów z postępującymi, mogącymi zagrażać życiu zakażeniami. Data rejestracji: 19 marca 2002 r.
POZAKONAZOL [Noxafil] (ChPL Noxafil 2021)	Leczenie następujących zakażeń grzybiczych u dorośtych : <ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>inwazyjna aspergiloza oporna na amfoterycyną B lub itrakonazol lub w przypadku nietolerancji tych leków przez pacjenta</u> ▪ fuzarioza oporna na amfoterycyną B lub w przypadku nietolerancji amfoterycyną B przez pacjenta ▪ chromoblastomikoza i grzybniak oporne na itrakonazol lub w przypadku nietolerancji itrakonazolu przez pacjenta ▪ kokcydiodomikoza oporna na amfoterycyną B, itrakonazol lub w przypadku nietolerancji tych leków przez pacjenta ▪ kandydoza jamy ustnej i gardła: jako terapia pierwszego rzutu u pacjentów z ciężką postacią choroby lub u pacjentów o obniżonej odporności, u których przewiduje się słabą odpowiedź na leczenie miejscowe Oporność definiowana jest jako progresja zakażenia lub brak poprawy po co najmniej 7 dniach stosowania dawek terapeutycznych, dotychczas skutecznych w leczeniu przeciwgrzybiczym. Noxafil wskazany jest również w zapobieganiu inwazyjnym zakażeniom grzybiczym u pacjentów: <ul style="list-style-type: none"> ▪ z AML lub MDS, którzy otrzymują chemioterapię w celu indukcji remisji i mogą w związku z tym mieć długotrwałą neutropenię oraz duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych ▪ po HSCT, którzy otrzymują duże dawki leków immunosupresyjnych z powodu GVHD i u których jest duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych Data rejestracji 25 października 2005 r.
ITRAKONAZOL [Ipozumax] (ChPL Ipozumax 2019,)	Wskazania do stosowania: <ul style="list-style-type: none"> ▪ kandydoza pochwy i sromu ▪ kandydoza jamy ustnej

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

Produkt leczniczy (INN)	Rejestracja EMA
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ grzybice skórne ▪ łupież pstry ▪ grzybice paznokci spowodowane przez dermatofity i/lub drożdżaki ▪ kandydoza układu ▪ zakażenia kryptokokowe (w tym kryptokokowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych). U pacjentów z osłabioną odpornością chorych na kryptokokozę i u pacjentów z kryptokokozą OUN itraconazol jest wskazany jedynie wówczas, kiedy zazwyczaj zalecana terapia początkowa wydaje się niewłaściwa lub nieskuteczna ▪ histoplazmoza ▪ <u>leczenie pacjentów chorych na inwazyjną grzybicę kropidlakową (aspergiloza), u których stwierdzono oporność na amfoterycyną B lub jej nietolerancję</u>
Data rejestracji 25 czerwca 2014 r.	
ECHINOKANDYNY	
ANIDULAFUNGINA [Ecalta, Eraxis] (ChPL Ecalta 2020)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Leczenie inwazyjnej kandydozy u dorosłych pacjentów h oraz dzieci i młodzieży w wieku od 1 miesiąca do < 18 lat
Data rejestracji 20 września 2007 r.	
MIKAFUNGINA [Mycamine] (ChPL Mycamine 2020)	<p>Mikafungina wskazana u dorosłych, młodzieży w wieku ≥ 16 lat i u osób w wieku podeszłym w leczeniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ inwazyjnej kandydozy ▪ kandydozy przełyku u pacjentów, u których właściwe jest zastosowanie leczenia dożylnego ▪ profilaktycznym zakażeń wywołanych <i>Candida</i> u pacjentów poddawanych zabiegom HSCT lub u pacjentów, u których przewiduje się wystąpienie neutropenii (bezwzględna liczba neutrofilów < 500 komórek/μl) utrzymującej się przez ≥ 10 dni <p>Mikafungina wskazana u dzieci (w tym noworodków) i młodzieży w wieku < 16 lat:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ w leczeniu inwazyjnej kandydozy ▪ w profilaktyce zakażeń wywołanych <i>Candida</i> u pacjentów poddawanych zabiegom HSCT lub u pacjentów, u których przewiduje się wystąpienie neutropenii (bezwzględna liczba neutrofilów < 500 komórek/μl) utrzymującej się przez ≥ 10 dni
Data rejestracji 25 kwietnia 2008 r.	
KASPOFUNGINA [Caspofungin Adamed] (ChPL Caspofungin Adamed 2020)	<p>Wskazana do stosowania w leczeniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ inwazyjnej kandydozy u pacjentów dorosłych lub dzieci i młodzieży ▪ <u>inwazyjnej aspergilozy u pacjentów dorosłych lub dzieci i młodzieży, u których występuje oporność lub nietolerancja leczenia amfoterycyną B, preparatami lipidowymi amfoterycyny B i/lub itraconazolem.</u> Brakiem odpowiedzi na terapię jest progresja zakażenia lub brak poprawy klinicznej po co najmniej 7 dniach właściwego leczenia przeciwgrzybiczego w dawkach terapeutycznych. ▪ leczenie empiryczne przy podejrzeniu zakażenia grzybiczego (takiego jak <i>Candida</i> lub <i>Aspergillus</i>) u pacjentów dorosłych lub u dzieci i młodzieży z gorączką i neutropenią
Data rejestracji 30 stycznia 2017 r.	
POLIENOWE ANTYBIOTYKI PRZECIWGRZYBICZE	
AMFOTERYCYNĄ B [Fungizone] (ChPL Fungizone 2019)	<p>Wskazana do leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ pacjentów z postępującymi, mogącymi zagrażać życiu zakażeniami grzybiczymi. Lek silnie działający i nie należy go stosować do leczenia nieinwazyjnych zakażeń grzybiczych ▪ <u>mogących zagrażać życiu zakażeń grzybiczych wywołanych przez szczepy <i>Aspergillus</i>, <i>Blastomyces</i>, <i>Candida</i>, <i>Coccidioides</i>, <i>Cryptococcus</i> oraz <i>Histoplasma</i>, grzyby wywołujące mukormykozę, w tym wrażliwe szczepy <i>Absidia</i>, <i>Mucor</i> oraz <i>Rhizopus</i> oraz zakażeń wywołanych przez pokrewne wrażliwe szczepy <i>Conidiobolus</i>, <i>Basidiobolus</i> i <i>Sporothrix</i></u> ▪ amerykańskiej leiszmaniozy śluzówkowo-skórnej, ale nie jest to lek z wyboru

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

Produkt leczniczy (INN)	Rejestracja EMA
	<ul style="list-style-type: none"> pacjentów z obniżoną odpornością i utrzymującą się gorączką, niereagujących na odpowiednie leczenie przeciwbakteryjne
	Data rejestracji 17 listopad 2014 r.
	Wskazana do stosowania w leczeniu:
LIPOSOMALNA AMFOTERYCYNĄ B [AmBisome liposomal] (ChPL <i>AmBisome liposomal</i> 2020)	<ul style="list-style-type: none"> ciężkich układowych i/lub głębokich zakażeń grzybiczych empirycznym w przypadku podejrzenia zakażenia grzybiczego u pacjentów z gorączką i neutropenią, gdy gorączka nie ustąpiła po zastosowaniu antybiotyków o szerokim zakresie działania, a w odpowiednich badaniach nie było możliwe określenie wywołującej zakażenie bakterii lub wirusa <p>Do zakażeń skutecznie leczonych produktem leczniczym AmBisome należą:</p> <ul style="list-style-type: none"> rozsiana kandydoza <u>aspergiloza</u> <u>mukormykoza</u> kryptokokowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych
	Data rejestracji 6 listopada 1998 r.
	Wskazana w leczeniu:
AMFOTERYCYNĄ B W KOMPLEKSACH LIPIDOWYCH [Abelcet] (ChPL <i>Abelcet</i> 2020)	<ul style="list-style-type: none"> ciężkiej, inwazyjnej kandydozy II rzutu ciężkich grzybic układowych u pacjentów nie reagujących na amfoterycynę B w postaci niezwiązanej lub inne leki przeciwgrzybicze o działaniu ogólnym, u pacjentów z niewydolnością nerek lub z innymi przeciwwskazaniami do stosowania amfoterycyny B niezwiązanej oraz u pacjentów, u których stwierdzono uszkodzenie nerek wywołane przez amfoterycynę B II rzutu w inwazyjnej postaci <u>aspergilozy</u>, kryptokokowym zapaleniu opon mózgowych oraz rozsiaanej kryptokokozie u pacjentów z HIV, fuzariozie oraz kokcydiodiomikozie, <u>zygomykozie</u> i blastomykozie
	Data rejestracji 6 stycznia 2003 r.
HSCT	allogeniczny przeszczep macierzystych komórek krwiotwórczych (z ang. <i>Hematopoietic Stem Cell Transplantation</i>);
AML	ostra białaczka szpikowa (z ang. <i>Acute Myelogenous Leukemia</i>);
MDS	zespół mielodysplastyczny (z ang. <i>Myelodysplastic Syndromes</i>);
GVHD	choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (z ang. <i>Graft-Versus-Host Disease</i>);
OUN	Ośrodkowy Układ Nerwowy.

2.4 Finansowanie leków zalecanych w inwazyjnej aspergilozie i mukormykozie

W poniższym rozdziale dokonano zestawienia statusu rejestracji i refundacji innych (poza izawukonazolem) leków, które zgodnie z przeprowadzonymi przeglądami wytycznych klinicznych są zalecane do stosowania w leczeniu pierwszego wyboru inwazyjnej aspergilozy (IA) i mukormykozy oraz u chorych z mukormykozą, u których nie jest wskazane zastosowanie amfoterycyny B (leczenie dorosłych pacjentów).

W ramach analizy statusu refundacyjnego weryfikowano obecność danego produktu leczniczego w aktualnym wykazie leków refundowanych (właściwe obwieszczenie Ministra Zdrowia na dzień 1 września 2021 r.) oraz w aktualnych zarządzeniach Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w sprawie

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

określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne – jako świadczeń do sumowania. Wyniki analizy przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 25).

Tabela 25. Status rejestracyjny i refundacyjny innych farmakoterapii zalecanych w leczeniu IA i mukormykozy u dorosłych chorych, stan na dzień 28.09.2021.

Lek	Wytyczne kliniczne	Rejestracja	Refundacja – wykaz leków refundowanych	Refundacja – świadczenie do sumowania
Inwazyjna aspergiloza (leczenie pierwszego wyboru)				
Worykonazol i.v.	TAK [+++]	TAK	NIE	NIE
Worykonazol p.o.	TAK [+++]	TAK	TAK (A, C)	NIE
Amfoterycyna B liposomalna/w kompleksach lipidowych (i.v.)	TAK [++]	TAK	NIE	NIE
Mukormykoza (leczenie pierwszego wyboru i gdy nie jest wskazane zastosowanie AmB)				
Amfoterycyna B - liposomalna/w kompleksach lipidowych (i.v.)	TAK [+++] ¹⁾	TAK	NIE	NIE
Pozakonazol i.v.	TAK [+++] ²⁾	NIE	NIE	NIE
Pozakonazol tabletki DR	TAK [+++] ²⁾	NIE	NIE	NIE

¹⁾ w leczeniu pierwszego wyboru;

²⁾ gdy nie jest wskazane zastosowanie amfoterycyny B.

Spośród leków silnie lub umiarkowanie zalecanych do leczenia pierwszego wyboru IA w wykazie leków refundowanych ujęty jest worykonazol, jednak jedynie w postaci doustnej (tabletki powlekane). Lek refundowany jest w ramach wykazu A – refundacja apteczna i C – leki stosowane w chemioterapii. Worykonazol w postaci tabletek powlekanych posiada w Polsce liczne produkty generyczne i wyłącznie produkty generyczne objęte są refundacją (Voriconazol Accord, Voriconazole Mylan, Voriconazol Polpharma). Ponadto dopuszczony do obrotu ale nierefundowany jest worykonazol w postaci zawiesiny doustnej (preparat Vfend); niemniej wytyczne postępowania w IA nie różnicują zaleceń w odniesieniu do formulacji worykonazolu. Pozostałe leki zalecane w leczeniu pierwszego wyboru IA, tj. worykonazol do infuzji dożylnych i liposomalna amfoterycyna B są również zarejestrowane do stosowania w analizowanym wskazaniu ale nie są refundowane ani w trybie „wykazowym”, ani jako świadczenia do sumowania. Worykonazol w postaci proszku do sporządzania roztworu do infuzji posiada liczne produkty generyczne, natomiast liposomalna amfoterycyna B występuje tylko w jednym produkcie dopuszczonym do obrotu w Polsce – AmBisome (proszek do sporządzania dyspersji do infuzji, 50 mg; Gilead Sciences

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

Ireland UC). Ponadto dostępna jest amfoterycyna B w kompleksach lipidowych - Abelcept (Teva Pharmaceuticals).

Spośród trzech leków zalecanych w leczeniu mukormykozy, żaden nie znajduje się w wykazie leków refundowanych, ponadto dwa z nich (pozakonazol do infuzji i.v. i pozakonazol w tabletkach DR) nie są w tym wskazaniu zarejestrowane. Jak wspomniano wyżej, liposomalna amfoterycyna B lub w kompleksach lipidowych występuje na rynku wyłącznie jako produkt oryginalny, natomiast pozakonazol w analizowanych formuacjach posiada produkty generyczne.

Ponadto można zauważyć, że w wykazie leków refundowanych obecne są wyłącznie doustne postacie leków zawierających poszukiwane substancje czynne, tj. worykonazolu i pozakonazolu. Pozakonazol jest refundowany wyłącznie w postaci zawiesiny doustnej, w pierwotnej i wtórnej profilaktyce chorób grzybiczych, w zdefiniowanych populacjach chorych, w wykazie A i C. Wspomniana formuacja pozakonazolu posiada jedynie słabe rekomendacje do stosowania w mukormykozie (siła rekomendacji C - ang. *marginally recommended* w światowych wytycznych leczenia mukormykozy *ECMM-MSG-ERC 2019*). Z kolei amfoterycyna B nie występuje w formuacji doustnej i żaden z leków zawierających tę substancję czynną nie jest obecnie objęty refundacją - wykazową, bądź jako świadczenie do sumowania.

Zgodnie z informacjami zawartymi w opracowaniu AOTMiT dot. zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego AmBisome obecnie w Polsce świadczenia związane z leczeniem grzybic układowych mogą być rozliczane z NFZ w ramach leczenia szpitalnego m. in. wg różnych Jednorodnych Grup Pacjentów (JGP). Przykładowe grupy JGP: D18 – zapalenie płuc nietypowe, wirusowe; S56 – posocznica o ciężkim przebiegu; S60 – choroby zakaźne nie wirusowe; A57 – choroby zapalne układu nerwowego; A57 – zapalenie płuc u chorego w immunosupresji - diagnostyka (HRCT, bronchoskopia, bakteriologia, serologia, biopsja), leczenie bez immunoglobulinoterapii (*AOTMiT 2019*).

2.5 Wpływ choroby na jakość życia

Nie odnaleziono badań naukowych oceniających wpływ zachorowania na inwazyjną aspergilozę lub mukormykozę na jakość życia. Wynika to prawdopodobnie z rzadkości występowania wspomnianych schorzeń, ich ostrego (lub nawet piorunującego) charakteru, jak i faktu, iż choroby te występują na ogół u pacjentów obciążonych innymi, zróżnicowanymi ciężkimi chorobami/w ciężkim stanie ogólnym (nowotwory hematologiczne, stany immunosupresji, ofiary wypadków) – co praktycznie uniemożliwia dokonanie rzetelnego pomiaru wpływu analizowanych jednostek chorobowych na QoL. Jednocześnie sam obraz kliniczny, przebieg i rokowanie w inwazyjnej aspergilozie i mukormykozie uzasadniają wnioskowanie o bardzo istotnym, głęboko negatywnym wpływie tych chorób na jakość życia pacjentów.

Powyższy wniosek znajduje potwierdzenie w opiniach polskich ekspertów klinicznych. W raporcie AOTMiT opracowanym w toku oceny zasadności refundacji innej terapii stosowanej u chorych na inwazyjne zakażenia grzybicze, dostępna jest ocena jakości życia pacjenta z układowym zakażeniem grzybiczym *Aspergillus sp.* i *Candida albicans*, dokonana w odniesieniu do domen kwestionariusza EQ-5D: zdolności poruszania się, samoopieki, zwykłych czynności, bólu/dyskomfortu oraz niepokoju/przygnębienia. Oceny dla stanu „przed leczeniem” dokonało 3 na 4 ankietowanych ekspertów. W ocenie wszystkich ekspertów, którzy udzielili odpowiedzi wspomniany stan chorobowy wiąże się z brakiem możliwości chodzenia, brakiem zdolności do samoopieki (mycia i ubierania się), brakiem możliwości wykonywania zwykłych czynności życiowych oraz krańcowym niepokojem lub przygnębieniem; ponadto 2 na 3 ekspertów uznało, że pacjenci odczuwają krańcowy ból lub dyskomfort (1 ekspert: umiarkowany ból lub dyskomfort). Ocena taka wskazuje na skrajnie niską jakość życia chorych z ciężką grzybicą układową, taką jak rozpatrywane inwazyjna aspergiloza i mukormykoza (AWA *Ambisome* 2019).

Ponadto, w odrębnej ocenie następstw choroby lub stanu zdrowia, na „obniżenie jakości życia” wskazało 3 na 4 ekspertów ankietowanych w ramach wspomnianego wyżej procesu oceny; podobnie jak na „niezdolność do samodzielnej egzystencji”, „niezdolność do pracy”, „przewlekłe cierpienie lub przewlekłą chorobę”, a wszyscy eksperci wskazali na skutek choroby w postaci „przedwczesnego zgonu”. W ankiecie opisowej eksperci podkreślali bardzo wysoką śmiertelność w grzybicach układowych (w tym w inwazyjnej aspergilozie i mukormykozie) oraz możliwe konsekwencje w postaci zgonu, wstrząsu septycznego, niewydolności wielonarządowej i niepełnosprawności. Skuteczne leczenie przeciwgrzybicze określono, pomimo braku wpływu na chorobę podstawową, mianem „ewidentnego czynnika wydłużenia życia” (AOTMiT 2019).

2.6 Niezaspokojone potrzeby (ang. *unmet needs*)

Inwazyjna aspergiloza jest zagrażającym życiu zakażeniem, rozpoznawanym na ogół u chorych z obniżoną odpornością, m.in. pacjentów z przewlekłą neutropenią związaną z chemioterapią przeciwnowotworową i/lub przebyłym przeszczepem macierzystych komórek krwiotwórczych, poddawanych leczeniu immunosupresyjnemu po przeszczepie narządu litego, z zaawansowanym zakażeniem HIV lub wymagających leczenia wysokimi dawkami kortykosteroidów. Mukormykoza jest schorzeniem bardzo rzadkim, obejmującym grupę zróżnicowanych chorób spowodowanych zakażeniem grzybami z rzędu *Mucorales*. Wyższe ryzyko mukormykozy występuje u chorych z niekontrolowaną cukrzycą (w szczególności w stanie kwasicy ketonowej), a także u pacjentów onkologicznych z neutropenią, leczonych antybiotykami o szerokim spektrum, pacjentów poddawanych leczeniu immunosupresyjnemu oraz chorych na nowotwory hematologiczne, u których doszło do infekcji oportunistycznych wirusami *Herpes* lub choroby „przeszczep przeciwko gospodarzowi”. Zakażenia mukormykozą w większości przypadków zagrażają życiu (EPAR *Cresemba* 2015).

W punkcie „Wskazania do stosowania” w ChPL *Cresemba* zalecono ponadto uwzględnienie oficjalnych wytycznych dotyczących właściwego zastosowania leków przeciwgrzybiczych. W tym kontekście należy mieć na uwadze, że stosowanie izawukonazolu (jak również innych terapii stosowanych w rozpatrywanym wskazaniu) musi zostać w wielu przypadkach rozpoczęte przed ostatecznym potwierdzeniem rodzaju zakażenia grzybiczego. Zarówno inwazyjna aspergiloza, jak i mukormykoza klasyfikowane są jako inwazyjna choroba grzybicza (IFD, z ang. *Invasive Fungal Disease*), tj. jako zakażenie narządowe o etiologii grzybiczej, które najczęściej dotyka osób obciążonych (np. po przeszczepie szpiku kostnego, zakażonych HIV lub w trakcie leczenia immunosupresyjnego) i potencjalnie może skutkować poważnymi, zagrażającymi życiu konsekwencjami. Z tego względu w praktyce klinicznej leczenie rozpoczynane jest zazwyczaj natychmiast po stwierdzeniu czynników ryzyka przy obecności objawów klinicznych i radiologicznych, jeszcze przed potwierdzeniem rodzaju inwazyjnego patogenu. Ze względu na znaczne trudności w precyzyjnym diagnozowaniu danej infekcji (m.in. nieswoisty charakter objawów), większość rozpoznań charakteryzowanych jest jako „prawdopodobne”. Ponieważ potwierdzenie i precyzyjne określenie inwazyjnego gatunku jest możliwe dopiero po kilku dniach od stwierdzenia objawów/czynników ryzyka IFD, w czasie których nieleczona infekcja może już doprowadzić do ciężkiego stanu pacjenta lub jego zgonu (*Skiada 2011, Roden 2005, Chamilos 2008, FDA 2015*), leczenie chorego podejmowane jest bez czekania na ostateczny wynik diagnozy. Tym bardziej, że często wynikiem badania jest rozpoznanie nieprecyzyjne lub okazuje się ono wręcz niemożliwe. Dodatkowo, w przypadku mukormykozy, która

występuje bardzo rzadko, oczekiwanie na wynik badania potwierdzającego jej mało prawdopodobną obecność mogłoby niepotrzebnie zwiększać ryzyko u pacjentów, którzy ostatecznie zostali zaatakowani przez inny, częściej występujący gatunek grzyba. W rozdziale 5.1. ChPL wskazano m.in, że skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania izawukonazolu w leczeniu pacjentów z inwazyjną aspergilozą badano w populacji chorych z inwazyjnym zakażeniem grzybiczym wywołanych grzybem z rodzaju *Aspergillus* lub innym gatunkiem grzyba strzępkowego, spośród których wyodrębniono następnie (już po rozpoczęciu leczenia) chorych z potwierdzoną i prawdopodobną inwazyjną aspergilozą na podstawie badania cytologicznego, histologicznego, posiewu lub testu galaktomannan. Podobnie, skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania izawukonazolu w leczeniu pacjentów z mukormykozą potwierdzono na podstawie badania przeprowadzonego w populacji chorych z dowiedzioną lub prawdopodobną mukormykozą (ChPL *Cresemba* 2021).

Antybiotyki przeciwgrzybicze o szerokim spektrum terapeutycznym, wdrożone do praktyki klinicznej w ciągu ostatnich 15 lat, takie jak worykonazol, pozakonazol i lipidowe formułacje amfoterycyny B, pozwoliły na uzyskanie istotnej poprawy przeżywalności chorych z rozpoznaniem inwazyjnej aspergilozy i mukormykozy oraz poprawę bezpieczeństwa stosowanej terapii przeciwgrzybiczej. Mimo to leczenie inwazyjnej aspergilozy i mukormykozy pozostaje istotnym wyzwaniem, z uwagi na nieprzewidywalne profile farmakokinetyczne wspomnianych leków – i związany z tym wymóg monitorowania stężeń (TDM; ang. *therapeutic drug monitoring*) w celu optymalizacji efektywności i zapobieganiu działaniom niepożądanym, jak również liczne interakcje z innymi lekami poprzez system cytochromu P450 (Jenks 2018). Jak wspomniano wyżej, inwazyjna aspergiloza i mukormykoza rozwijają się zasadniczo u pacjentów obciążonych innymi, ciężkimi chorobami, są to zatem chorzy często wymagający przewlekłego stosowania innych leków oraz z zaburzoną czynnością istotnych narządów.

Ze względu na rzadkość i ciężkość, zarówno inwazyjnej aspergilozy, jak i mukormykozy (pacjenci, u których nie jest wskazane zastosowanie amfoterycyny B), oraz ograniczone możliwości terapii, izawukonazol uzyskał status leku sierociego w leczeniu wymienionych schorzeń w Unii Europejskiej w czerwcu 2014 r. (EMA 2014a, EMA 2014b). Status leku sierociego dla izawukonazolu został podtrzymany po pierwszej rejestracji produktu leczniczego Cresemba w październiku 2015 r. Opiniujący z ramienia EMA Komitet ds. Sierocych Produktów Leczniczych (COMP, ang. *Committee for Orphan Medicinal Products*) rekomendował podtrzymanie statusu leku sierociego, ponieważ uznano, że rozważane grzybice układowe nadal pozostają rzadkimi, ciężkimi chorobami, powodującymi długotrwałe wyniszczenie

organizmu lub zgon. Stwierdzono, że nowa terapia lekiem Cresemba stanowi istotną korzyść dla docelowej grupy chorych (EMA 2015a, EMA 2015b).

Wnioskowana terapia izawukonazolem jest wskazana do stosowania u chorych na inwazyjną aspergilozę, a także u chorych na mukormykozę, u których nie jest wskazane zastosowanie amfoterycyny B. Zgodnie z rekomendacjami klinicznymi, w przypadku inwazyjnej aspergilozy leczeniem pierwszego wyboru jest terapia worykonazolem (bez względu na chorobę podstawową i umiejscowienie zakażenia) lub izawukonazolem (głównie w leczeniu aspergilozy płucnej i u pacjentów z nowotworami hematologicznymi; zalecenia poszczególnych towarzystw naukowych wobec pozostałych grup chorych są różnicowane); kolejną, słabiej zalecaną opcję stanowi amfoterycyna B w postaci liposomalnej lub kompleksów lipidowych. Wśród wymienionych leków w wykazie świadczeń gwarantowanych, refundowanych u chorych na inwazyjną aspergilozę, znajduje się obecnie jedynie worykonazol w postaci doustnej (refundacja apteczna i leków stosowanych w chemioterapii). Oznacza to brak gwarantowanej refundacji skutecznych opcji terapii u pacjentów, u których – z uwagi na przeciwwskazania, współchorobowość, nietolerancję lub ryzyko interakcji z innymi stosowanymi lekami – worykonazol nie jest opcją optymalną lub nie może zostać zastosowany (bezwzględnie lub w pełnej, zalecanej dawce), a także u pacjentów nieuzyskujących odpowiedzi na zastosowane leczenie worykonazolem (możliwość zakażenia gatunkiem *Aspergillus* opornym na azole lub zakażenia innym grzybem pleśniowym – w tym grzybami z rzędu *Mucorales*, wykazującymi całkowitą oporność na worykonazol). Refundacja worykonazolu (wyłącznie w postaci p.o.) nie jest wystarczająca do pokrycia w całości istniejących potrzeb medycznych. Częstymi działaniami niepożądanymi tego leku są m.in. zaburzenia widzenia, nadwrażliwość na światło oraz hepatotoksyczność (Jenks 2018). Zgodnie z ChPL u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny <50 ml/min) występuje kumulacja substancji pomocniczej postaci doustnej worykonazolu, hydroksypropylobetadeksu. U tych pacjentów zalecane jest stosowanie doustnej postaci worykonazolu (ChPL Vfend 2021) – co może być problematyczne u niektórych pacjentów. Z kolei u pacjentów z niewielką lub umiarkowaną marskością wątroby (klasa A i B w skali Child-Pugh) zalecane jest zmniejszenie o połowę dawki podtrzymującej worykonazolu (ChPL Vfend 2021) – co wiąże się z ryzykiem zmniejszenia skuteczności terapii. W leczeniu chorych na mukormykozę, u których nie jest wskazane zastosowanie amfoterycyny B (tj. głównie chorych z zaburzeniami czynności nerek lub u których doszło do nieakceptowalnej toksyczności w leczeniu amfoterycyną B) zalecane jest leczenie izawukonazolem lub pozakonazolem we wlewach dożylnych; po uzyskaniu stabilizacji choroby antybiotykiem dożylnym możliwe jest przejście na doustne leczenie podtrzymujące (izawukonazolem w tabletkach lub

pozakonazolem w tabletkach o opóźnionym uwalnianiu). Tylko pierwszy z wymienionych leków (tj. izawukonazol) jest lekiem zarejestrowanym w rozważanym wskazaniu, a żaden z nich nie znajduje się w wykazie leków refundowanych u chorych na mukormykozę. Zatem żadna z farmakoterapii zalecanych do stosowania w leczeniu mukormykozy nie stanowi obecnie świadczenia gwarantowanego.

Leczenie chorych na inwazyjną aspergilozę i mukormykozę jest rozpoczynane, i do czasu stabilizacji choroby – kontynuowane, w warunkach szpitalnych. Wymienione wyżej leki, zalecane do stosowania w rozpatrywanej grupie chorych, są zatem w praktyce klinicznej stosowane i rozliczane przez szpitale w ramach systemu Jednorodnych Grup Pacjentów (JGP) (AOTMiT 2019). Jednak sytuacja, w której zalecane terapie nie stanowią formalnie świadczeń gwarantowanych, może nie być optymalna w przypadkach, w których: wycena JGP jest zbyt niska, by zapewnić pokrycie kosztów zalecanego leczenia (co prowadzi do nierentowności terapii dla szpitala i może powodować ograniczenie w stosowaniu danego leku, nieadekwatne do istniejących potrzeb – np. poprzez wybór terapii mniej bezpiecznych dla pacjenta) i/lub w których terapia mogłaby być kontynuowana w warunkach domowych (doustne leczenie podtrzymujące, po uzyskaniu stabilizacji choroby).

Na problemy powodowane w praktyce klinicznej brakiem dedykowanej (tj. poza systemem JGP) refundacji antybiotyków przeciwgrzybiczych zalecanych m.in. w leczeniu inwazyjnej aspergilozy (poza worykonazolem p.o.) i mukormykozy może świadczyć skierowany do Ministra Zdrowia wniosek o refundację liposomalnej amfoterycyny B (i.v.) u chorego z grzybicą układową (zakażenie grzybami *Candida albicans* oraz *Aspergillus sp.*, po leczeniu itraconazolem i worykonazolem), rozpatrywany przez AOTMiT w 2019 roku (ZLC 245/2019). Pomimo istniejącej praktyki rozliczania wspomnianego leku przez szpitale w ramach JGP, zarówno Rada Przejrzystości (ORP *Ambisome* 2019), jak i Prezes AOTMiT (OP *Ambisome* 2019) uznali za zasadne objęcie rozpatrywanej terapii refundacją w trybie RDTL – co świadczy o uznaniu aktualnego trybu finansowania (JGP) za niewystarczający i dostrzeżeniu niezaspokojonych potrzeb klinicznych. Należy przy tym mieć na uwadze, że wnioskowana terapia izawukonazolem we wskazaniu leczenia inwazyjnej aspergilozy jest rekomendowana w wytycznych klinicznych jako opcja skuteczniejsza od liposomalnej amfoterycyny B (a również nie jest objęta refundacją).

Reasumując, 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

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

można zastosować leczenia pierwszego wyboru, tj. worykonazolu – w przypadku inwazyjnej aspergilozy i liposomalnej amfoterycyny B – u chorych z mukormykozą. Jedynym antybiotykiem przeciwgrzybiczym uwzględnionym obecnie w wykazie świadczeń gwarantowanych jest worykonazol (wyłącznie w postaci p.o.), refundowany u chorych z inwazyjną aspergilozą; refundacja żadnej farmakoterapii nie jest gwarantowana u chorych na mukormykozę. Aktualny sposób finansowania innych niż worykonazol p.o. antybiotykoterapii, wyłącznie w ramach systemu JGP, nie zaspokaja istniejących potrzeb, na co wskazuje pozytywne rozpatrzenie przez AOTMiT niedawno rozpatrywanego wniosku o refundację jednej z terapii przeciwgrzybiczych stosowanych w rozważanych wskazaniach w ramach RDTL (ZLC 245/2019). Bardzo potrzebne wydaje się zatem objęcie gwarancją refundacji 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.

Odpowiedź na te niezaspokojone potrzeby kliniczne polskich pacjentów stanowić będzie objęcie refundacją produktu leczniczego Cresemba poza systemem leczenia szpitalnego rozliczanego w ramach JGP:

- w postaci do stosowania dożylnego w kategorii leków stosowanych w chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń,
- w postaci doustnej jako lek dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz lek stosowany w chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń.

Badania kliniczne dla produktu leczniczego Cresemba wykazały, że na tle innych leków przeciwgrzybiczych posiada on unikalne właściwości farmakokinetyczne i farmakodynamiczne. Bezwzględna biodostępność izawukonazolu po doustnym podaniu pojedynczej dawki produktu Cresemba wynosi 98% – na podstawie tych wyników można zamiennie stosować podanie dożylne i doustne (*vice versa*) (*ChPL Cresemba 2021*), gdy jest to klinicznie wskazane. Jest to szczególnie korzystne, gdyż umożliwi podanie leku poza leczeniem szpitalnym, 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 dawki w tych populacjach chorych. Lek może być również podany pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C według skali Childa-Pugha), o ile w

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

ocenie lekarza korzyści z leczenia przewyższają ryzyko (chorzy ci powinni być ściśle monitorowani) (*ChPL Cresemba 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

3 Definicja populacji docelowej

Wniosek o refundację produktu leczniczego Cresemba dotyczy populacji zgodnej ze wskazaniem rejestracyjnym, tj. „u dorosłych osób w leczeniu:

- inwazyjnej aspergilozy,
- mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane patrz punkty 4.4. i 5.1)” (*ChPL Cresemba 2021*).

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi praktyki klinicznej u chorych z inwazyjną aspergilozą zaleca się stosowanie, jako równoważnych opcji pierwszego wyboru, worykonazolu lub izawukonazolu. W warunkach polskich finansowaniem ze środków publicznych w trybie „wykazowym” objęty jest wyłącznie worykonazol do podania doustnego (w ramach wykazu A – refundacja apteczna i C – leki stosowane w chemioterapii). U chorych mógłby być także zastosowany worykonazol do infuzji dożylnych, jako iż wytyczne praktyki klinicznej nie różnicują zaleceń w odniesieniu do formulacji tego leku. Kolejną, słabiej zalecaną opcją leczenia tych pacjentów stanowi amfoterycyna B w postaci liposomalnej lub kompleksów lipidowych. Należy jednak podkreślić, że worykonazol do podania dożylnego oraz amfoterycyna B w postaci liposomalnej lub kompleksów lipidowych są finansowane wyłącznie w ramach leczenia szpitalnego i rozliczane w ramach JGP (podobnie jak oceniany izawukonazol). Dodatkowo, w przypadku wystąpienia nietolerancji/nieskuteczności tego leczenia lub niemożliwości zastosowania formy doustnej preparatu worykonazol (bezwzględnie lub w pełnej, zalecanej dawce) chorzy pozbawieni są możliwości leczenia poza leczeniem szpitalnym, co oznacza brak gwarantowanej refundacji skutecznych opcji terapii u pacjentów. Wskazuje to na istnienie niezaspokojonej potrzeby klinicznej wśród **chorych z inwazyjną aspergilozą, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane**. Rozpoczęcie w tej grupie refundacji produktu leczniczego Cresemba (izawukonazol) stanowi więc bezpośrednią odpowiedź na potrzeby chorych oraz umożliwi pacjentom dostęp do opcji terapeutycznej o wysokiej skuteczności, rekomendowanej wytycznymi klinicznymi.

Jak określono w punkcie 5.1. *ChPL Cresemba 2021* skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania izawukonazolu w leczeniu pacjentów z mukormykozą oceniano wśród chorych którzy wykazywali oporność lub nietolerancję względem poprzednio stosowanych leków przeciwgrzybiczych, głównie amfoterycyny B. Zgodnie z charakterystyką leczniczą produktu leczniczego AmBisome (amfoterycyna B w formie liposomalnej) w trakcie leczenia u chorych mogą występować reakcje niepożądane ze strony nerek, wątroby oraz układu krwiotwórczego i z tego względu należy regularnie kontrolować ich funkcjonowanie

i oznaczać stężenie elektrolitów w surowicy (potasu i magnezu). Należy także zachować szczególną ostrożność u pacjentów otrzymujących równocześnie leki o działaniu nefrotoksycznym (*ChPL Ambisome 2020*). Z uwagi na fakt, iż mukormykozy występują głównie u chorych onkologicznych, poddawanych leczeniu immunosupresyjnemu czy pacjentów z niekontrolowaną cukrzycą, populacja chorych, u których można zastosować amfoterycynę B ulega znacznemu zawężeniu. Zgodnie z zaleceniami wytycznych klinicznych **u chorych z mukormykozą, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane** właściwe jest zastosowanie leczenia izawukonazolem lub pozakonazolem. Należy jednak zauważyć, że zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi dla pozakonazolu nie jest to lek dopuszczony do stosowania w leczeniu chorych z mukormykozą. Ponadto pozakonazol w warunkach polskich jest refundowany wyłącznie w postaci zawiesiny doustnej, w pierwotnej i wtórnej profilaktyce chorób grzybiczych, w zdefiniowanych populacjach chorych, w wykazie A i C. Wspomniana formuacja pozakonazolu posiada jedynie słabe rekomendacje do stosowania w mukormykozie (siła rekomendacji C - ang. *marginally recommended* w światowych wytycznych leczenia mukormykozy *ECMM-MSG-ERC 2019*). Należy więc wskazać, że również wśród pacjentów z mukormykozą, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane (tj. głównie chorych z zaburzeniami czynności nerek lub u których doszło do nieakceptowalnej toksyczności w leczeniu amfoterycyną B) istnieje niezaspokojona potrzeba kliniczna w zakresie dostępu do skutecznej i zalecanej wytycznymi klinicznymi terapii.

Mając na uwadze powyższe, w ramach populacji docelowej należy wyróżnić następujące subpopulacje chorych:

- 1) chorzy z inwazyjną aspergilozą, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane;
- 2) chorzy z mukormykozą, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane.

Ponieważ jednak w przypadku inwazyjnej aspergilozy kryterium „niewskazane leczenie worykonazolem” jest wymogiem refundacyjnym i wykracza poza kryteria rejestracyjne, należy dopuścić badania prowadzone w populacji szerszej), zwłaszcza biorąc pod uwagę, że badanie rejestracyjne umożliwiające wykonanie porównania pośredniego prowadzono w odniesieniu do worykonazolu. Ponadto badania te umożliwią potwierdzenie korzystniejszego profilu bezpieczeństwa izawukonazolu.

4 Liczebność populacji docelowej

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego lek Cresemba jest wskazany u osób dorosłych w leczeniu (*ChPL Cresemba 2021*):

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

Zarejestrowane wskazania do stosowania ocenianej interwencji jest szersze niż wskazanie uwzględnione w niniejszej analizie. Do oszacowania rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których lek Cresemba może być zastosowany przyjęto następujące założenia:

- w celu oszacowania ludności w Polsce w 2021 roku wykonano ekstrapolację liniową ludności Polski w latach 2010-2019 (dane GUS);
- zapadalność na inwazyjną aspergilozę oraz mukormykozę oszacowano uwzględniając aktualną strukturę wiekową ludności w Polsce na podstawie francuskiego badania *Bitar 2014*:
 - 1,84 / 100 000 mieszkańców dla inwazyjnej aspergilozy,
 - 0,11 / 100 000 mieszkańców dla mukormykozy;
- udział chorych na mukormykozę u których występuje oporność na terapię amfoterycyną B.

W poniższej tabeli zebrano oszacowane całkowitej liczebności populacji docelowej, w której skład wchodzi następujące subpopulacje:

- chorzy na inwazyjną aspergilozę, u których zastosowanie worykonazolu nie jest wskazane (Subpopulacja 1),
- chorzy na mukormykozę, u których zastosowanie amfoterycyny B nie jest wskazane (Subpopulacja 2).

Tabela 26. Podsumowanie liczebności populacji docelowej.

		2022	2023
Subpopulacja 1:	Liczebność chorych na inwazyjną aspergilozę, u których zastosowanie worykonazolu nie jest wskazane	181	182
Subpopulacja 2:	Liczebność subpopulacji na mukormykozę, u których zastosowanie amfoterycyny B nie jest wskazane	10	10
łącznie liczebność populacji docelowej		191	191

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

łączna liczebność populacji docelowej wynosi **191 pacjentów rocznie w latach 2022-2023**.

Szczegółowe oszacowania zostaną zaprezentowane w analizie wpływu na budżet (*BIA Cresemba 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

5 Opis ocenianej interwencji

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 wyniku hamowania enzymu zależnego od cytochromu P450, 14 α -demetylazy lanosterolu, odpowiadającej za przekształcenie lanosterolu w ergosterol. Skutkuje to nagromadzeniem metylowanych prekursorów steroli oraz eliminacją ergosterolu w błonach komórkowych, a tym samym osłabieniem budowy i czynności błony komórkowej grzyba (*ChPL Cresemba, Jenks 2018*). 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 formulacji dożylniej, co eliminuje ryzyko nefrotoksyczności związane ze stosowaniem wspomnianej substancji pomocniczej (*Jenks 2018*).

Ocenianą interwencję stanowi terapia izawukonazolem, stosowanym dożylnie (*CRESEMBA 200 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji*) lub doustnie (*CRESEMBA 100 mg kapsułki twarde*), w schematach dawkowania zgodnych z zaleceniami ChPL (Tabela 27). Z uwagi na dużą biodostępność postaci doustnej (98%) w trakcie trwania leczenia możliwa jest zamiana postaci izawukonazolu z dożylniej na doustną (i *vice versa*), gdy jest to klinicznie wskazane (*ChPL Cresemba 2021*). Czas trwania leczenia uzależniony jest od uzyskiwanej odpowiedzi klinicznej (*ChPL Cresemba 2021*).

Produkt leczniczy Cresemba został dopuszczony do stosowania we wnioskowanym wskazaniu przez Komisję Europejską w dniu 15 października 2015 r. (*KE Cresemba*). Rejestracja ta została poprzedzona nadaniem izawukonazolowi statusu leku sierocego w UE, w 2014 roku (*EMA 2014a, EMA 2014b*) i status ten został podtrzymany po pozytywnej decyzji rejestracyjnej (*EMA 2015a, EMA 2015b*).

5.1 Charakterystyka produktu leczniczego

Opis produktu leczniczego Cresemba przedstawiony w tabeli poniżej opracowano na podstawie aktualnej charakterystyki produktu leczniczego, ostatnia zmiana w dniu 09.06.2021 r. (*ChPL Cresemba 2021*).

Tabela 27. Opis ocenianej interwencji – charakterystyka produktu leczniczego Cresemba.

Wnioskowane preparaty: CRESEMBA 200 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji		CRESEMBA 100 mg kapsułki twarde
Zagadnienia rejestracyjne	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Basilea Pharmaceutica Deutschland GmbH Marie-Curie-Strasse 8 79539 Lörrach Niemcy
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	EU/1/15/1036/001
Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15 października 2015 r.
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany ChPL	Ostatnia aktualizacja: 09.06.2021 r.
Grupa farmakoterapeutyczna	Leki przeciwgrzybicze do stosowania ogólnego, pochodne triazolu	
Kod ATC	J02AC05	
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	<p>Właściwości farmakodynamiczne</p> <p><u>Mechanizm działania</u></p> <p>Izawukonazol jest substancją czynną powstałą w wyniku doustnego lub dożylnego podania siarczanu izawukonazonium (patrz punkt 5.2 ChPL). Izawukonazol działa grzybobójczo, blokując syntezę ergosterolu, głównego składnika błon komórkowych grzyba, w wyniku hamowania enzymu zależnego od cytochromu P450, 14α-demetylasy lanosterolu, odpowiadającej za przekształcenie lanosterolu w ergosterol. Skutkuje to nagromadzeniem metylowanych prekursorów steroli oraz eliminacją ergosterolu w błonach komórkowych, a tym samym osłabieniem budowy i czynności błony komórkowej grzyba.</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

Mikrobiologia

W modelach zwierzęcych aspergilozy rozsiaanej i płucnej, indeks farmakodynamiczny (PD) istotny dla skuteczności oblicza się, dzieląc ekspozycję na lek przez minimalne stężenie hamujące leku (ang. *Minimum inhibitory concentration*, MIC) (AUC/MIC). Nie ustalono wyraźnego związku pomiędzy wartością MIC w warunkach in vitro a odpowiedzią kliniczną dla różnych gatunków grzybów (*Aspergillus* i *Mucorales*). Stężenia izawukonazolu niezbędne do hamowania wzrostu gatunków grzybów z rodzaju *Aspergillus* oraz rodzajów i (lub) gatunków grzybów z rzędu *Mucorales* w warunkach in vitro są bardzo zróżnicowane. Stężenia izawukonazolu niezbędne do zahamowania wzrostu grzybów z rzędu *Mucorales* są zasadniczo większe od stężeń niezbędnych do zahamowania wzrostu większości gatunków grzybów z rodzaju *Aspergillus*. Wykazano skuteczność kliniczną wobec następujących grzybów z rodzaju *Aspergillus*: *Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger*, i *A. terreus* (patrz poniżej).

Mechanizm(y) oporności

Zmniejszona wrażliwość na leki przeciwgrzybicze z grupy triazoli jest związana z mutacjami genów grzyba cyp51A i cyp51B, które kodują białko docelowe 14- α -demetylazę lanosterolu, biorące udział w biosyntezie ergosterolu. Odnotowano szczepy grzybów ze zmniejszoną wrażliwością in vitro na izawukonazol i nie można wykluczyć oporności krzyżowej na worykonazol i inne leki przeciwgrzybicze z grupy triazoli.

Wartości graniczne

Wartości graniczne MIC wyznaczone przez EUCAST zdefiniowano dla następujących gatunków (wrażliwe S, odporne R):

- *Aspergillus fumigatus*: S \leq 1 mg/l, R > 1 mg/l
- *Aspergillus nidulans*: S \leq 0,25 mg/l, R > 0,25 mg/l
- *Aspergillus terreus*: S \leq 1 mg/l, R > 1 mg/l

Obecnie nie ma danych klinicznych do określenia wartości granicznych dla innych gatunków grzybów z rodzaju *Aspergillus*.

Właściwości farmakokinetyczne

Siarczan izawukonazonium jest rozpuszczalnym w wodzie prolekiem, który można podawać dożylnie w postaci infuzji lub doustnie w postaci kapsułek twardych. Po podaniu siarczan izawukonazonium szybko ulega hydrolizie w wyniku działania esteraz osoczowych do substancji czynnej izawukonazolu; stężenie proleku w osoczu jest bardzo małe i wykrywalne jedynie przez krótki czas po podaniu dożylnym.

Wchłanianie

Po doustnym podaniu produktu CRESEMBA zdrowym uczestnikom substancja czynna izawukonazol, ulega wchłonięciu i jej maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) występuje po około 2-3 godzinach po podaniu dawki pojedynczej i wielokrotnej (patrz Tabela 3 w ChPL). Jak przedstawiono w tabeli 4 w ChPL, bezwzględna biodostępność izawukonazolu po doustnym podaniu pojedynczej dawki produktu CRESEMBA wynosi 98%. Na podstawie tych wyników można zamiennie stosować podanie dożylnie i doustne.

Wpływ pokarmów na wchłanianie

Doustne podanie produktu CRESEMBA, w dawce 400 mg izawukonazolu z posiłkiem o dużej zawartości tłuszczu, powodowało zmniejszenie C_{max} izawukonazolu o 9% i zwiększenie AUC o 9%. Produkt CRESEMBA można przyjmować z jedzeniem lub bez niego.

Dystrybucja

Izawukonazol ulega szerokiej dystrybucji przy średniej objętości dystrybucji w stanie stacjonarnym (V_{ss}) na poziomie około 450 l. Izawukonazol w znacznym stopniu (>99%) wiąże się z białkami osocza, w szczególności z albuminą.

Metabolizm**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

Wnioskowane preparaty:	CRESEMBA 200 mg proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji	CRESEMBA 100 mg kapsułki twarde
	<p>Badania <i>in vitro</i> / <i>in vivo</i> wykazały, że w metabolizowaniu izawukonazolu udział biorą cytochromy CYP3A4, CYP3A5 i następnie glukuronylotransferazy urydyno-difosforanów (UGT). U ludzi po podaniu pojedynczej dawki [cyjano-14C] izawukonazonium i [pirydynometylo-14C] siarczanu izawukonazonium, oprócz substancji czynnej (izawukonazol) i nieaktywnych produktów rozkładu, wyodrębniono liczne mniejsze metabolity. Oprócz substancji czynnej – izawukonazolu, nie odnotowano pojedynczego metabolitu z AUC > 10% całego materiału znakowanego radioaktywnie.</p> <p><u>Eliminacja</u></p> <p>Po doustnym podaniu oznakowanego radioaktywnie siarczanu izawukonazonium zdrowym uczestnikom, średnio 46,1% radioaktywnej dawki zostało wykryte w kale, a 45,5% w moczu. Wydalanie przez nerki niezmienionego izawukonazolu wynosiło mniej niż 1% podanej dawki. Nieaktywne produkty rozkładu są głównie wydalone na drodze metabolizmu, a następnie metabolity są wydalone przez nerki.</p> <p><u>Liniowość lub nieliniowość</u></p> <p>Badania na zdrowych uczestnikach wykazały, że właściwości farmakokinetyczne izawukonazolu zachowują proporcjonalność do wysokości dawki dobowej 600 mg.</p> <p><u>Właściwości farmakokinetyczne w populacjach szczególnych</u></p> <p><i>Dzieci i młodzież</i></p> <p>Nie przeprowadzono oceny właściwości farmakokinetycznych z udziałem dzieci i młodzieży (< 18 lat). Dane nie są dostępne.</p> <p><i>Zaburzenia czynności nerek</i></p> <p>Nie odnotowano istotnych klinicznie zmian w całkowitym C_{max} i AUC izawukonazolu u uczestników z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, w porównaniu z uczestnikami z prawidłową czynnością nerek. Z 403 pacjentów, którzy otrzymali izawukonazol w badaniach fazy 3, u 79 (20%) pacjentów szacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej (GRF) wynosił poniżej 60 ml/min/1,73 m² pc. Dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie jest konieczne; obejmuje to pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek. Izawukonazol nie jest łatwo usuwany za pomocą dializy (patrz punkt 4.2 ChPL).</p> <p><i>Zaburzenia czynności wątroby</i></p> <p>Po podaniu pojedynczej dawki 100 mg izawukonazolu 32 pacjentom z łagodną niewydolnością wątroby (klasa A w skali Childa-Pugha) i 32 pacjentom z umiarkowaną niewydolnością wątroby (klasa B w skali Childa-Pugha) (16 pacjentów z podaniem dożylnym i 16 pacjentów z podaniem doustnym na klasę w skali Childa-Pugha), ekspozycja ogólnoustrojowa obliczana metodą najmniejszych kwadratów (AUC) uległo zwiększeniu o 64% w grupie klasy A w skali Childa-Pugha i 84% w grupie klasy B w skali Childa-Pugha, w odniesieniu do 32 zdrowych ochotników z prawidłową czynnością wątroby dobranych pod względem wieku i masy ciała. Średnie stężenia w osoczu (C_{max}) były o 2% mniejsze w grupie w klasie A w skali Childa-Pugha i 30% niższe w grupie klasy B w skali Childa-Pugha. Ocena właściwości farmakokinetycznych w populacji przyjmującej izawukonazol u zdrowych uczestników i pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby wykazała, że w populacji z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby wartości klirensu izawukonazolu były odpowiednio o 40% i 48% mniejsze niż w zdrowej populacji. Dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby nie jest konieczne. Nie prowadzono badań nad stosowaniem izawukonazolu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C według skali Childa-Pugha). Stosowanie leku u tych pacjentów nie jest wskazane, o ile nie uznaje się, że korzyści z leczenia przewyższają ryzyko (patrz punkty 4.2 i 4.4 ChPL).</p>	
Wskazania do stosowania	Produkt leczniczy CRESEMBA jest wskazany u osób dorosłych w leczeniu	

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

Wnioskowane preparaty:	CRESEMBA 200 mg proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji	CRESEMBA 100 mg kapsułki twarde
	<ul style="list-style-type: none"> • inwazyjnej aspergilozy, • mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane (patrz punkty 4.4. i 5.1 ChPL). <p>Należy uwzględnić oficjalne wytyczne dotyczące właściwego zastosowania leków przeciwgrzybiczych.</p>	
Dawkowanie i sposób podawania	<p>Dawkowanie</p> <p><i>Dawka nasycająca</i></p> <p>Zalecana dawka nasycająca to jedna fiolka po rozpuszczeniu i rozcieńczeniu (co odpowiada 200 mg izawukonazolu) podawana co 8 godzin przez pierwsze 48 godzin (łącznie 6 podań).</p> <p><i>Dawka podtrzymująca</i></p> <p>Zalecana dawka podtrzymująca to jedna fiolka po rozpuszczeniu i rozcieńczeniu (co odpowiada 200 mg izawukonazolu) raz na dobę, zaczynając podawanie po 12 do 24 godzinach od podania ostatniej dawki nasycającej.</p> <p>Czas trwania leczenia powinien zależeć od odpowiedzi klinicznej (patrz punkt 5.1 ChPL).</p> <p>W przypadku długotrwałego leczenia powyżej 6 miesięcy, należy dokładnie rozważyć stosunek korzyści do ryzyka (patrz punkty 5.1 i 5.3 ChPL).</p> <p><i>Zmiana na izawukonazol podawany doustnie</i></p> <p>Produkt CRESEMBA jest również dostępny w postaci kapsułek twardych, zawierających 100 mg izawukonazolu.</p> <p>Na podstawie dużej biodostępności po podaniu doustnym (98%, patrz punkt 5.2 ChPL), zmiana postaci podawanego leku z dożyłnej na doustną jest właściwa, gdy jest to klinicznie wskazane.</p> <p><i>Osoby w podeszłym wieku</i></p> <p>Dostosowanie dawki u pacjentów w podeszłym wieku nie jest konieczne; jednak doświadczenie kliniczne dotyczące stosowania u osób w podeszłym wieku jest ograniczone.</p> <p><i>Zaburzenia czynności nerek</i></p> <p>Dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie jest konieczne; obejmuje to również pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (patrz punkt 5.2 ChPL).</p> <p><i>Zaburzenia czynności wątroby</i></p>	<p>Dawkowanie</p> <p><i>Dawka nasycająca</i></p> <p>Zalecana dawka nasycająca to dwie kapsułki (co odpowiada 200 mg izawukonazolu) podawane co 8 godzin przez pierwsze 48 godzin (łącznie 6 podań).</p> <p><i>Dawka podtrzymująca</i></p> <p>Zalecana dawka podtrzymująca to dwie kapsułki (co odpowiada 200 mg izawukonazolu) raz na dobę, zaczynając podawanie po 12 do 24 godzinach od podania ostatniej dawki nasycającej.</p> <p>Czas trwania leczenia powinien zależeć od odpowiedzi klinicznej (patrz punkt 5.1 ChPL).</p> <p>W przypadku długotrwałego leczenia powyżej 6 miesięcy, należy dokładnie rozważyć stosunek korzyści do ryzyka (patrz punkty 5.1 i 5.3 ChPL).</p> <p><i>Zmiana na infuzję dożylną</i></p> <p>Produkt CRESEMBA jest również dostępny w postaci proszku do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji zawierającego 200 mg izawukonazolu. Na podstawie dużej biodostępności po podaniu doustnym (98%, patrz punkt 5.2 ChPL), zmiana postaci podawanego leku z dożyłnej na doustną jest właściwa, gdy jest to klinicznie wskazane.</p> <p><i>Osoby w podeszłym wieku</i></p> <p>Dostosowanie dawki u pacjentów w podeszłym wieku nie jest konieczne; jednak doświadczenie kliniczne dotyczące stosowania u osób w podeszłym wieku jest ograniczone.</p> <p><i>Zaburzenia czynności nerek</i></p> <p>Dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie jest konieczne; obejmuje to również pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (patrz punkt 5.2 ChPL).</p> <p><i>Zaburzenia czynności wątroby</i></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

Wnioskowane preparaty: CRESEMBA 200 mg proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji		CRESEMBA 100 mg kapsułki twarde
	<p>Dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby nie jest konieczne (klasa A i B w skali Childa-Pugha) (patrz punkty 4.4 i 5.2 ChPL).</p> <p>Nie prowadzono badań nad stosowaniem izawukonazolu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C według skali Childa-Pugha). Stosowanie leku u tych pacjentów nie jest wskazane, o ile nie uzna się, że korzyści z leczenia przewyższają ryzyko (patrz punkty 4.4, 4.8 i 5.2 ChPL).</p> <p><i>Dzieci i młodzież</i></p> <p>Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu CRESEMBA u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.</p> <p>Sposób podawania</p> <p>Podanie dożylnie.</p> <p><i>Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem lub podaniem produktu leczniczego</i></p> <p>Produkt CRESEMBA należy rozpuścić, a następnie rozcieńczyć do stężenia odpowiadającego około 0,8 mg/ml izawukonazolu, przed podaniem w infuzji dożylnej, przez co najmniej 1 godzinę w celu zmniejszenia ryzyka reakcji związanej z infuzją. Infuzję należy przeprowadzić za pomocą zestawu do infuzji z wbudowanym filtrem z mikroporową membraną z polieterosulfonu (PES), o średnicy porów od 0,2 µm do 1,2 µm. Produkt CRESEMBA musi być podawany wyłącznie w infuzji dożylnej.</p> <p>Szczegółowa instrukcja dotycząca rozpuszczania i rozcieńczania produktu CRESEMBA przed podaniem, patrz punkt 6.6 ChPL.</p>	<p>Dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby nie jest konieczne (klasa A i B w skali Childa-Pugha) (patrz punkty 4.4 i 5.2 ChPL).</p> <p>Nie prowadzono badań nad stosowaniem izawukonazolu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C według skali Childa-Pugha). Stosowanie leku u tych pacjentów nie jest wskazane, o ile nie uzna się, że korzyści z leczenia przewyższają ryzyko (patrz punkty 4.4, 4.8 i 5.2 ChPL).</p> <p><i>Dzieci i młodzież</i></p> <p>Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu CRESEMBA u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.</p> <p>Sposób podawania</p> <p>Kapsułki CRESEMBA można przyjmować z jedzeniem lub bez niego.</p> <p>Kapsułki CRESEMBA należy połykać w całości. Kapsułek nie należy żuć, zginać, rozpuszczać ani otwierać.</p>
Przeciwwskazania	<ul style="list-style-type: none"> • Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1. ChPL. • Jednoczesne podawanie z ketokonazolem (patrz punkt 4.5 ChPL). • Jednoczesne podanie z dużą dawką rytonawiru (>200 mg co 12 godzin) (patrz punkt 4.5 ChPL). • Jednoczesne podawanie z silnymi induktorami cytochromu CYP3A4/5, takimi jak ryfampicyna, ryfabutin, karbamazepina, długo działające barbiturany (np. fenobarbital), fenytoina i ziele dziurawca lub umiarkowanymi induktorami cytochromu CYP3A4/5, takimi jak efawirenz, nafcylina i etrawiryna (patrz punkt 4.5 ChPL). • Pacjenci z rodzinnym zespołem krótkiego odstępu QT (patrz punkt 4.4 ChPL). 	
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	<p><u>Nadwrażliwość</u></p> <p>Zaleca się ostrożność podczas przepisywania izawukonazolu pacjentom z nadwrażliwością na inne leki przeciwgrzybicze z grupy azoli. Nadwrażliwość na</p>	<p><u>Nadwrażliwość</u></p> <p>Zaleca się ostrożność podczas przepisywania izawukonazolu pacjentom z nadwrażliwością na inne leki przeciwgrzybicze z grupy azoli. Nadwrażliwość na</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

Wnioskowane preparaty: CRESEMBA 200 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji	CRESEMBA 100 mg kapsułki twarde
<p>izawukonazol może skutkować działaniami niepożądanymi, takimi jak: niedociśnienie, niewydolność oddechowa, duszność, wykwit polekowy, świąd i wysypka.</p> <p><u>Reakcje na infuzję</u></p> <p>Zgłaszane reakcje na infuzję podczas dożylnego podania izawukonazolu obejmują niedociśnienie, duszność, zawroty głowy, parestezje, nudności i ból głowy (patrz punkt 4.8 ChPL). Infuzję należy przerwać w przypadku wystąpienia tych reakcji.</p> <p><u>Ciężkie niepożądane reakcje skórne</u></p> <p>Zgłaszano przypadki ciężkich skórnych reakcji niepożądanych, takich jak zespół Stevensa-Johnsona, podczas stosowania leków przeciwgrzybiczych z grupy azoli. W przypadku wystąpienia u pacjenta ciężkiej skórnej reakcji niepożądanej, należy zaprzestać stosowania produktu CRESEMBA.</p> <p><u>Układ sercowo-naczyniowy</u></p> <p><u>Skrócenie odstępu QT</u></p> <p>Stosowanie izawukonazolu jest przeciwwskazane u pacjentów z rodzinnym zespołem krótkiego odstępu QT (patrz punkt 4.3 ChPL). W badaniu odstępu QT u zdrowych ochotników, stosowanie izawukonazolu skutkowało skróceniem odstępu QTc zależnie od stężenia leku. W schemacie dawkowania 200 mg, średnia różnica względem placebo obliczana metodą najmniejszych kwadratów wynosiła 13,1 ms po 2 godzinach po podaniu [CI 90%: 17,1; 9,1 ms]. Po zwiększeniu dawki do 600 mg średnia różnica względem placebo obliczana metodą najmniejszych kwadratów wynosiła 24,6 ms po 2 godzinach po podaniu [CI 90%: 28,7; 20,4 ms]. Konieczna jest ostrożność przy przepisywaniu izawukonazolu pacjentom przyjmującym inne produkty lecznicze, które skracają odstęp QT, takie jak rufinamid.</p> <p><u>Zwiększona aktywność aminotransferaz wątrobowych lub zapalenie wątroby</u></p> <p>W badaniach klinicznych zgłaszano zwiększoną aktywność aminotransferaz wątrobowych (patrz punkt 4.8 ChPL). Zwiększona aktywność aminotransferaz w rzadkich przypadkach wymuszała przerwanie stosowania izawukonazolu. Należy rozważyć kontrolowanie aktywności enzymów wątrobowych gdy jest to klinicznie wskazane. Zgłaszano przypadki wystąpienia zapalenia wątroby w</p>	<p>izawukonazol może skutkować działaniami niepożądanymi, takimi jak: niedociśnienie, niewydolność oddechowa, duszność, wykwit polekowy, świąd i wysypka.</p> <p><u>Ciężkie niepożądane reakcje skórne</u></p> <p>Zgłaszano przypadki ciężkich skórnych reakcji niepożądanych, takich jak zespół Stevensa-Johnsona, podczas stosowania leków przeciwgrzybiczych z grupy azoli. W przypadku wystąpienia u pacjenta ciężkiej skórnej reakcji niepożądanej, należy zaprzestać stosowania produktu CRESEMBA.</p> <p><u>Układ sercowo-naczyniowy</u></p> <p><u>Skrócenie odstępu QT</u></p> <p>Stosowanie izawukonazolu jest przeciwwskazane u pacjentów z rodzinnym zespołem krótkiego odstępu QT (patrz punkt 4.3 ChPL). W badaniu odstępu QT u zdrowych ochotników, stosowanie izawukonazolu skutkowało skróceniem odstępu QTc zależnie od stężenia leku. W schemacie dawkowania 200 mg, średnia różnica względem placebo obliczana metodą najmniejszych kwadratów wynosiła 13,1 ms po 2 godzinach po podaniu [CI 90%: 17,1; 9,1 ms]. Po zwiększeniu dawki do 600 mg średnia różnica względem placebo obliczana metodą najmniejszych kwadratów wynosiła 24,6 ms po 2 godzinach po podaniu [CI 90%: 28,7; 20,4 ms]. Konieczna jest ostrożność przy przepisywaniu izawukonazolu pacjentom przyjmującym inne produkty lecznicze, które skracają odstęp QT, takie jak rufinamid.</p> <p><u>Zwiększona aktywność aminotransferaz wątrobowych lub zapalenie wątroby</u></p> <p>W badaniach klinicznych zgłaszano zwiększoną aktywność aminotransferaz wątrobowych (patrz punkt 4.8 ChPL). Zwiększona aktywność aminotransferaz w rzadkich przypadkach wymuszała przerwanie stosowania izawukonazolu. Należy rozważyć kontrolowanie aktywności enzymów wątrobowych gdy jest to klinicznie wskazane. Zgłaszano przypadki wystąpienia zapalenia wątroby w związku ze stosowaniem leków przeciwgrzybiczych z grupy azoli, w tym izawukonazolu.</p> <p><u>Ciężkie zaburzenia czynności wątroby</u></p> <p>Nie prowadzono badań nad stosowaniem izawukonazolu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C według skali Childa-Pugha). Stosowanie leku u tych pacjentów nie jest wskazane, o ile nie uzna się, że korzyści z leczenia przewyższają ryzyko. Tych pacjentów należy dokładnie</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

Wnioskowane preparaty: CRESEMBA 200 mg proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji	CRESEMBA 100 mg kapsułki twarde
<p>związku ze stosowaniem leków przeciwgrzybiczych z grupy azoli, w tym izawukonazolu.</p> <p><u>Ciężkie zaburzenia czynności wątroby</u></p> <p>Nie prowadzono badań nad stosowaniem izawukonazolu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C według skali Childa-Pugha). Stosowanie leku u tych pacjentów nie jest wskazane, o ile nie uzna się, że korzyści z leczenia przewyższają ryzyko. Tych pacjentów należy dokładnie monitorować, czy nie występuje u nich potencjalne, toksyczne działania leku (patrz punkty 4.2, 4.8 i 5.2 ChPL).</p> <p><u>Jednoczesne stosowanie z innymi produktami leczniczymi</u></p> <p><i>Inhibitory cytochromu CYP3A4/5</i></p> <p>Stosowanie ketokonazolu jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3 ChPL). W przypadku silnego inhibitora cytochromu CYP3A4, jakim jest lopinawir i (lub) rytanawir, odnotowano dwukrotne zwiększenie ekspozycji na izawukonazol. W przypadku innych silnych inhibitorów cytochromu CYP3A4/5, efekt może być mniejszy. Dostosowanie dawki izawukonazolu nie jest konieczne w przypadku jednoczesnego podawania z silnymi inhibitorami cytochromu CYP3A4/5, jednak zaleca się ostrożność, ponieważ może nastąpić zwiększenie występowania działań niepożądanych (patrz punkt 4.5 ChPL).</p> <p><i>Induktory cytochromu CYP3A4/5</i></p> <p>Jednoczesne podawanie z łagodnymi induktorami cytochromu CYP3A4/5, jak aprepitant, prednizon i pioglitazon, może skutkować zmniejszeniem stężenia izawukonazolu w osoczu w stopniu od łagodnego do umiarkowanego; nie należy więc stosować go jednocześnie z łagodnymi induktorami cytochromu CYP3A4/5, o ile nie uzna się, że korzyści z leczenia przewyższają ryzyko (patrz punkt 4.5 ChPL).</p> <p><i>Substraty cytochromu CYP3A4/5, w tym leki immunosupresyjne</i></p> <p>Izawukonazol uznaje się za umiarkowany inhibitor cytochromu CYP3A4/5, a ekspozycja na produkty lecznicze metabolizowane z udziałem cytochromu CYP3A4 podczas jednoczesnego podania z izawukonazolem może ulec zwiększeniu. Jednoczesne stosowanie izawukonazolu z substratami cytochromu CYP3A4, takimi jak leki immunosupresyjne- takrolimus, syrolimus lub cyklosporyna, może zwiększyć ekspozycję na te leki. Podczas jednoczesnego podawania,</p>	<p>monitorować, czy nie występuje u nich potencjalne, toksyczne działania leku (patrz punkty 4.2, 4.8 i 5.2 ChPL).</p> <p><u>Jednoczesne stosowanie z innymi produktami leczniczymi</u></p> <p><i>Inhibitory cytochromu CYP3A4/5</i></p> <p>Stosowanie ketokonazolu jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3 ChPL). W przypadku silnego inhibitora cytochromu CYP3A4, jakim jest lopinawir i (lub) rytanawir, odnotowano dwukrotne zwiększenie ekspozycji na izawukonazol. W przypadku innych silnych inhibitorów cytochromu CYP3A4/5, efekt może być mniejszy. Dostosowanie dawki izawukonazolu nie jest konieczne w przypadku jednoczesnego podawania z silnymi inhibitorami cytochromu CYP3A4/5, jednak zaleca się ostrożność, ponieważ może nastąpić zwiększenie występowania działań niepożądanych (patrz punkt 4.5 ChPL).</p> <p><i>Induktory cytochromu CYP3A4/5</i></p> <p>Jednoczesne podawanie z łagodnymi induktorami cytochromu CYP3A4/5, jak aprepitant, prednizon i pioglitazon, może skutkować zmniejszeniem stężenia izawukonazolu w osoczu w stopniu od łagodnego do umiarkowanego; nie należy więc stosować go jednocześnie z łagodnymi induktorami cytochromu CYP3A4/5, o ile nie uzna się, że korzyści z leczenia przewyższają ryzyko (patrz punkt 4.5 ChPL).</p> <p><i>Substraty cytochromu CYP3A4/5, w tym leki immunosupresyjne</i></p> <p>Izawukonazol uznaje się za umiarkowany inhibitor cytochromu CYP3A4/5, a ekspozycja na produkty lecznicze metabolizowane z udziałem cytochromu CYP3A4 podczas jednoczesnego podania z izawukonazolem może ulec zwiększeniu. Jednoczesne stosowanie izawukonazolu z substratami cytochromu CYP3A4, takimi jak leki immunosupresyjne- takrolimus, syrolimus lub cyklosporyna, może zwiększyć ekspozycję na te leki. Podczas jednoczesnego podawania, konieczne jest odpowiednie monitorowanie stosowanego leku oraz dostosowanie dawki (patrz punkt 4.5 ChPL).</p> <p><i>Substraty cytochromu CYP2B6</i></p> <p>Izawukonazol jest induktorem cytochromu CYP2B6. Ekspozycja ogólnoustrojowa na produkty lecznicze metabolizowane z udziałem cytochromu CYP2B6, może być zmniejszone podczas jednoczesnego ich podawania z izawukonazolem. Dlatego należy zachować ostrożność podczas podawania substratów cytochromu CYP2B6, szczególnie produktów leczniczych z wąskim indeksem</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

Wnioskowane preparaty: CRESEMBA 200 mg proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji	CRESEMBA 100 mg kapsułki twarde
<p>konieczne jest odpowiednie monitorowanie stosowanego leku oraz dostosowanie dawki (patrz punkt 4.5 ChPL).</p> <p><i>Substraty cytochromu CYP2B6</i></p> <p>Izawukonazol jest induktorem cytochromu CYP2B6. Ekspozycja ogólnoustrojowa na produkty lecznicze metabolizowane z udziałem cytochromu CYP2B6, może być zmniejszone podczas jednoczesnego ich podawania z izawukonazolem. Dlatego należy zachować ostrożność podczas podawania substratów cytochromu CYP2B6, szczególnie produktów leczniczych z wąskim indeksem terapeutycznym, takich jak cyklofosfamid, jednocześnie z izawukonazolem. Stosowanie substratu cytochromu CYP2B6- efawirenu, jednocześnie z izawukonazolem jest przeciwwskazane, ponieważ efawirenz jest umiarkowanym induktorem cytochromu CYP3A4/5 (patrz punkt 4.3 ChPL).</p> <p><i>Substraty glikoproteiny P</i></p> <p>Izawukonazol może zwiększać ekspozycję na produkty lecznicze, będące substratami glikoproteiny P. Konieczne jest dostosowanie dawki produktów leczniczych będących substratami glikoproteiny P, w szczególności produktów leczniczych z wąskim indeksem terapeutycznym, takich jak digoksyna, kolchicyna i eteksylen dabigatranu, podczas jednoczesnego ich podawania z izawukonazolem (patrz punkt 4.5 ChPL).</p> <p><u>Ograniczenia danych klinicznych</u></p> <p>Dane kliniczne dotyczące stosowania izawukonazolu w leczeniu mukormykozy są ograniczone do jednego prospektywnego badania klinicznego bez grupy kontrolnej z 37 pacjentami, z potwierdzoną lub prawdopodobną mukormykozą, którym podano izawukonazol w leczeniu pierwotnym lub, gdy inne leki przeciwgrzybicze (głównie amfoterycyna B) nie były wskazane. Dla poszczególnych gatunków z rzędu <i>Mucorales</i> dane dotyczące skuteczności klinicznej są bardzo ograniczone, często do jednego lub dwóch pacjentów (patrz punkt 5.1 ChPL). Dane dotyczące wrażliwości były dostępne jedynie w niewielkiej części przypadków. Dane te wskazują, że stężenia izawukonazolu niezbędne do hamowania rozwoju grzyba w warunkach <i>in vitro</i> są bardzo zróżnicowane w zależności od rodzaju/gatunku grzyba z rzędu <i>Mucorales</i> i pozostają ogólnie większe od stężeń niezbędnych do hamowania wzrostu grzybów z rodzaju <i>Aspergillus</i>. Należy pamiętać, że nie przeprowadzono badania w celu ustalenia dawki dla</p>	<p>terapeutycznym, takich jak cyklofosfamid, jednocześnie z izawukonazolem. Stosowanie substratu cytochromu CYP2B6- efawirenu, jednocześnie z izawukonazolem jest przeciwwskazane, ponieważ efawirenz jest umiarkowanym induktorem cytochromu CYP3A4/5 (patrz punkt 4.3 ChPL).</p> <p><i>Substraty glikoproteiny P</i></p> <p>Izawukonazol może zwiększać ekspozycję na produkty lecznicze, będące substratami glikoproteiny P. Konieczne jest dostosowanie dawki produktów leczniczych będących substratami glikoproteiny P, w szczególności produktów leczniczych z wąskim indeksem terapeutycznym, takich jak digoksyna, kolchicyna i eteksylen dabigatranu, podczas jednoczesnego ich podawania z izawukonazolem (patrz punkt 4.5 ChPL).</p> <p><u>Ograniczenia danych klinicznych</u></p> <p>Dane kliniczne dotyczące stosowania izawukonazolu w leczeniu mukormykozy są ograniczone do jednego prospektywnego badania klinicznego bez grupy kontrolnej z 37 pacjentami, z potwierdzoną lub prawdopodobną mukormykozą, którym podano izawukonazol w leczeniu pierwotnym lub, gdy inne leki przeciwgrzybicze (głównie amfoterycyna B) nie były wskazane. Dla poszczególnych gatunków z rzędu <i>Mucorales</i> dane dotyczące skuteczności klinicznej są bardzo ograniczone, często do jednego lub dwóch pacjentów (patrz punkt 5.1 ChPL). Dane dotyczące wrażliwości były dostępne jedynie w niewielkiej części przypadków. Dane te wskazują, że stężenia izawukonazolu niezbędne do hamowania rozwoju grzyba w warunkach <i>in vitro</i> są bardzo zróżnicowane w zależności od rodzaju/gatunku grzyba z rzędu <i>Mucorales</i> i pozostają ogólnie większe od stężeń niezbędnych do hamowania wzrostu grzybów z rodzaju <i>Aspergillus</i>. Należy pamiętać, że nie przeprowadzono badania w celu ustalenia dawki dla</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

Wnioskowane preparaty:	CRESEMBA 200 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji	CRESEMBA 100 mg kapsułki twarde
	pacjentów z mukormykozą, a pacjentom podano taką samą dawkę izawukonazolu, jak w leczeniu inwazyjnej aspergilozy.	
Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji	Nie określono	Nie określono

5.2 Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji

Wnioskowana terapia izawukonazolem nie jest obecnie objęta finansowaniem w Polsce we wnioskowanym, ani w innym wskazaniu. W leczeniu szpitalnym leczenie izawukonazolem może być rozliczane przez świadczeniodawców w ramach systemu JGP (w ramach różnych grup, odpowiednio do rozpoznania stanowiącego chorobę podstawową pacjenta).

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 Rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji

6.1 Rekomendacje AOTMiT

Wnioskowana terapia izawukonazolem nie była dotychczas przedmiotem oceny Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji we wnioskowanym, ani w innym wskazaniu (stan na dzień 28.09.2021 r.).

6.2 Rekomendacje zagraniczne

W celu odnalezienia rekomendacji refundacyjnych zagranicznych agencji HTA dotyczących finansowania leczenia izawukonazolem chorych na inwazyjną aspergilozę lub mukormykozę, przeszukano dokumenty oraz portale internetowe następujących agencji oceny technologii medycznych (data wyszukiwania: 28.09.2021 r.):

- *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)* – Walia,
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)* – Kanada,
- *European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA)* – Unia Europejska,
- *Haute Autorité de Santé (HAS)* – Francja,
- *Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen / (IQWiG / G-BA)* – Niemcy,
- *National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE)* – Irlandia,
- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* – Anglia i Walia,
- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)* – Australia,
- *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)* – Nowa Zelandia,
- *Scottish Medicines Consortium (SMC)* – Szkocja.

Odnaleziono 5 rekomendacji, wydanych przez agencje CADTH, HAS, IQWiG, SMC i AWMSG, oraz adnotacje na stronie agencji NCPE o wydaniu decyzji o refundacji bez pełnej oceny farmakoekonomicznej. Wszystkie odnalezione rekomendacje dotyczą wnioskowanego wskazania produktu leczniczego Cresemba, tj. leczenia chorych na inwazyjną aspergilozę lub mukormykozę u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane. Przegląd rekomendacji z uwzględnieniem kluczowych wniosków zamieszczono w tabeli poniżej – w kolejności od najbardziej aktualnych.

Tabela 28. Zagraniczne rekomendacje refundacyjne wydane dla produktu leczniczego Cresemba.

Kraj/Region	Agencja	Data (rok)	Rekomendacja	Uwagi
Kanada	CADTH	2019	pozytywna – warunkowa	Rekomenduje się finansowanie izawukonazolu w leczeniu dorosłych pacjentów z inwazyjną aspergilozą i inwazyjną mukormykozą, z zastrzeżeniem konieczności zredukowania ceny leku (CADTH 2019)
Irlandia	NCPE	2018	odstąpiono od pełnej oceny HTA	Po przeprowadzeniu wstępnych przeglądów (ang. <i>rapid review</i>) rekomendowano przeprowadzenie pełnej oceny farmakoekonomicznej dla wskazania leczenia inwazyjnej aspergilozy (w przypadku mukormykozy nie uznano takiej oceny za konieczną). Jednak po negocjacjach cenowych produkt leczniczy Cresemba uzyskał pozytywną decyzję w sprawie finansowania w całym zarejestrowanym wskazaniu, tj. w leczeniu inwazyjnej aspergilozy i w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których amfoterycyną B jest niewłaściwa, bez pełnej oceny farmakoekonomicznej (NCPE 2018a, NCPE 2018b).
Francja	HAS	2016	pozytywna	Rekomenduje się uwzględnienie produktu leczniczego Cresemba (izawukonazol) na liście leków refundowanych we wskazaniu do leczenia inwazyjnej aspergilozy i mukormykozy (HAS 2016).
Niemcy	IQWiG/G-BA*	2016	pozytywna	Lek oceniany w procedurze leków sierocych. Ocena dodatkowych korzyści wynikających z terapii izawukonazolem określona jako niewymierna. Izawukonazol jest objęty finansowaniem w Niemczech (IQWiG 2016, G-BA 2016).
Szkocja	SMC	2016	pozytywna	Rekomenduje się stosowanie izawukonazolu w leczeniu dorosłych pacjentów z inwazyjną aspergilozą oraz w leczeniu mukormykozy u pacjentów, u których stosowanie amfoterycyny B jest niewłaściwe. Wniosek rozpatrywany w ramach procesu dla leku sierociego (SMC 2016).
Walia	AWMSG	2016	pozytywna – warunkowa	Rekomenduje się izawukonazol w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u dorosłych oraz w terapii mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B jest niewłaściwe. Rekomendacja z zastrzeżeniem konieczności modyfikacji ceny leczenia. Decyzją komitetu uznano, że izawukonazol spełnia kryteria leku sierociego (AWMSG 2016)

* ostateczna decyzja dotycząca oceny dodatkowej korzyści należy do G-BA

Wszystkie odnalezione rekomendacje są pozytywne w odniesieniu do refundacji produktu leczniczego Cresemba w populacji chorych na inwazyjną aspergilozę lub na mukormykozę (jeżeli leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane), przy czym w 2 przypadkach, Kanady i Walii, finansowanie uzależniono od obniżenia ceny leku (CADTH 2019, AWMSG 2016), a w pozostałych, tj. we Francji, Niemczech i Szkocji – nie postawiono takiego warunku (HAS 2016, IQWiG 2016, SMC 2016). W Szkocji, Walii i Niemczech ocenę prowadzono z uwzględnieniem sierociego statusu leku Cresemba. Ponadto w Irlandii agencja NCPE odstąpiła przeprowadzania od pełnej oceny ekonomicznej (rekomendowanej dla wskazania inwazyjnej aspergilozy), wydając pozytywną decyzję refundacyjną (dla obu wskazań) po negocjacjach cenowych (NCPE 2018).

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

7 Dobór komparatorów

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ 08/01/2021) w ramach oceny technologii medycznych należy przedstawić w pierwszej kolejności porównanie z refundowaną technologią opcjonalną (komparatorem), czyli procedurą medyczną, finansowaną ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku. Podobnie wytyczne HTA (AOT-MIT 2016) definiują w pierwszej kolejności komparator jako tzw. istniejącą praktykę, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.

Jak wskazano w rozdziale definiującym wnioskowaną populację pacjentów, postępowanie stanowiące „istniejącą praktykę” jest zróżnicowane w poszczególnych subpopulacjach pacjentów; i tak:

- w przypadku chorych z inwazyjną aspergilozą, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane aktualną praktykę stanowi terapia amfoterycyną B – finansowana przez świadczeniodawców w ramach leczenia szpitalnego. Dodatkowo celem wykonania porównania pośredniego należy dopuścić badania RCT w których stosowano worykonazol oraz amfoterycynę B (w formułacji konfencjonalnej i lipidowej) umożliwiające utworzenie sieci porównania pośredniego;
- w przypadku chorych z mukormykozą, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane aktualną praktykę, zgodnie z wytycznymi klinicznymi, stanowi wnioskowana terapia izawukonazolem – finansowana przez świadczeniodawców i rozliczana w ramach leczenia szpitalnego - ocena efektywności klinicznej izawukonazolu na podstawie dostępnych badań, biorąc pod uwagę ciężkość stanu klinicznego oraz uwarunkowania rejestracyjne i refundacyjne.

Z uwagi na powyższe, za właściwy komparator we wskazaniu leczenia inwazyjnej aspergilozy, w analizie klinicznej należy uznać **lipidowe postacie amfoterycyny B** (są one stosowane, w części wnioskowanej populacji, poza wnioskowaną interwencją, i finansowane przez świadczeniodawców w ramach systemu JGP). Analiza ekonomiczna powinna natomiast obejmować zarówno ocenę efektywności kosztów izawukonazolu względem lipidowych postaci amfoterycyny B, jak i ocenę ekonomicznych konsekwencji wnioskowanej zmiany sposobu finansowania izawukonazolu (refundacja apteczna postaci p.o. oraz uwzględnienie postaci p.o. i i.v. w katalogu chemioterapii zamiast obecnego rozliczania przez świadczeniodawców w systemie JGP).

Natomiast we wskazaniu leczenia mukormykozy, jeżeli nie jest wskazane zastosowanie amfoterycyny B, lekiem rekomendowanym i stosowanym jest wnioskowany **izawukonazol**, a w wykazie leków refundowanych nie jest uwzględniony żaden z leków rekomendowanych jako pierwszy lub kolejny wybór w leczeniu tej infekcji grzybiczej. Nie można zatem wskazać komparatora, który spełniałby zalecenia wytycznych AOTMiT i rozporządzenia ws. minimalnych wymagań. Analiza powinna więc obejmować ocenę efektywności klinicznej izawukonazolu oraz ocenę konsekwencji wnioskowanej zmiany sposobu finansowania izawukonazolu (refundacja apteczna postaci p.o. oraz uwzględnienie postaci p.o. i i.v. w katalogu chemioterapii zamiast obecnego rozliczania przez świadczeniodawców w systemie JGP).

Inne opcje terapii wskazywane w wytycznych klinicznych, tj. echinokandyny – u chorych na IA oraz pozakonazol (i.v. lub w tabletkach u opóźnionym uwalnianiu) – u chorych na mukormykozę, stanowią opcje dalszego wyboru, które powinny być rozpatrywane w dalszej kolejności, jeżeli nie jest możliwe/wskazane zastosowanie izawukonazolu (zgodnie z wytycznymi klinicznymi; ponadto pozakonazol nie posiada rejestracji w rozpatrywanym wskazaniu). Leki te również nie są uwzględnione w wykazie leków refundowanych i mogą być rozliczane w ramach JGP; z tego względu, mając na uwadze preferowaną pozycję izawukonazolu względem wymienionych leków w rozważanych wskazaniach, uzasadnione jest przyjęcie założenia, że w praktyce klinicznej w populacji docelowej stosowany jest wnioskowany izawukonazol. Wymienione opcje terapii nie stanowią zatem komparatora wobec izawukonazolu (nie zostaną w praktyce klinicznej zastąpione przez izawukonazol po uwzględnieniu wnioskowanej terapii w wykazie leków refundowanych). Dodatkowo zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi dla pozakonazolu nie jest to lek dopuszczony do stosowania w leczeniu chorych z mukormykozą.

Tabela 29. Podsumowanie wyboru komparatorów.

Lek	Wytyczne kliniczne	Rejestracja we wnioskowanej populacji	Refundacja – wykaz leków refundowanych	Refundacja – w ramach grup JGP	Komparator?
Inwazyjna aspergiloza u chorych, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane					
Izawukonazol p.o.	TAK	TAK	NIE	TAK	TAK w ramach AE
Izawukonazol i.v.	TAK	TAK	NIE	TAK	TAK w ramach AE
Amfoterycyna B postać lipidowa (i.v.)	TAK	TAK	NIE	TAK	TAK w ramach AKL i AE
Mukormykoza, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane					
Izawukonazol p.o.	TAK	TAK	NIE	TAK	TAK w ramach AKL i AE
Izawukonazol i.v.	TAK	TAK	NIE	TAK	TAK w ramach AKL i AE
Pozakonazol i.v.	TAK	NIE	NIE	TAK	NIE
Pozakonazol tabletki DR	TAK	NIE	NIE	TAK	NIE

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

8 Dobór punktów końcowych

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT w ocenie korzyści zdrowotnej należy uwzględnić istotne klinicznie punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności, przebiegu i nasilenia choroby oraz jakości życia, a także bezpieczeństwa terapii (AOTMiT 2016).

W wytycznych Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) dotyczących przedrejestracyjnej oceny leków przeciwgrzybiczych stosowanych w prewencji lub leczeniu inwazyjnych zakażeń grzybiczych (IFD; ang. *invasive fungal diseases*) zauważono, że na odpowiedź mykologiczną na zastosowane leczenie, jak i na ogólny wynik terapii, mogą wpływać liczne czynniki, takie jak umiejscowienie zakażenia i rodzaj patogenu, złożoność choroby podstawowej pacjenta, zróżnicowanie stopnia i czasu utrzymywania się immunosupresji – jak również postępowanie wdrożone w celu jej odwrócenia oraz współwystępowanie zakażeń wirusowych i bakteryjnych. Wszystko to powoduje, że ocena efektywności klinicznej leków przeciwgrzybiczych w leczeniu IFD jest skomplikowana. W cytowanych wytycznych nie wymieniono określonych punktów końcowych, które powinny być uwzględniane w ocenie efektywności klinicznej terapii IFD; zalecono natomiast zastosowanie kryteriów odpowiedzi rekomendowanych przez *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) oraz przez *Mycoses Study Group* (MSG) *National Institute of Allergy and Infectious Diseases* (NIAID), tj. EORTC/MSG, lub kryteriów alternatywnych – jeżeli jest to uzasadnione. Podobnie moment pierwotnej analizy wyników, tj. okres obserwacji w badaniu, powinien odpowiadać specyfice leczonej IFD i uwzględniać rekomendacje EORTC/MSG, o ile są one dostępne (EMA 2010).

Zgodnie z wytycznymi EORTC/MSG dotyczącymi wyboru punktów końcowych do badań klinicznych oceniających terapie IFD (Segal 2008), niezależnie od rodzaju patogenu badania powinny oceniać wpływ na przeżywalność pacjentów (ang. *survival*) oraz na zakażenie grzybicze. Jednocześnie w odniesieniu do inwazyjnej aspergilozy i innych inwazyjnych zakażeń grzybami pleśniowymi podkreślono, że ocena odpowiedzi na terapię w tej grupie IFD jest trudna. Wskazano m.in. na zakłócający wpływ takich czynników jak brak gorączki u chorych z głębokimi zaburzeniami odporności, czy też niejednoznaczność niektórych objawów inwazyjnej aspergilozy (np. krwioplucie nie musi oznaczać pogorszenia stanu klinicznego pacjenta i oporności na leczenie, jako że objaw ten częściej występuje po odwróceniu neutropenii). Szczegółowo, w odniesieniu do oceny terapii przeciwgrzybiczych w leczeniu inwazyjnych zakażeń grzybami pleśniowymi, EORTC/MSG rekomendują zdefiniowanie powodzenia (sukcesu) terapii poprzez:

- odpowiedź całkowitą: przeżycie i ustąpienie wszystkich objawów i oznak przypisywanych chorobie; oraz: ustąpienie zmian w obrazie radiologicznym (dopuszczalna obecność bliznowacenia lub zmian pooperacyjnych); oraz: udokumentowane oczyszczenie miejsc zakażonych, w przypadku których możliwe jest pobranie kolejnych próbek;
- odpowiedź częściową: przeżycie i poprawę z w zakresie objawów i oznak przypisywanych chorobie; oraz: co najmniej 25% redukcję rozmiaru zmiany widocznej w obrazie radiologicznym; oraz: udokumentowane oczyszczenie miejsc zakażonych, w przypadku których możliwe jest pobranie kolejnych próbek; w przypadku stabilizacji radiologicznej (0%–25% redukcji rozmiaru zmiany) ustąpienie wszystkich objawów i oznak przypisywanych chorobie może być uznane za odpowiedź częściową; w przypadku stabilizacji radiologicznej brak strzępków grzybni w biopsji zakażonego miejsca (np. płuca) i ujemny wynik posiewu może być uznany za odpowiedź częściową.

Natomiast stabilizacja choroby, progresja lub zgon stanowią zalecane wskaźniki niepowodzenia leczenia (*Segal 2008*).

Podobnie, w opracowaniu AOTMiT dot. zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego AmBisome, jako punkty końcowe istotne klinicznie wskazano odpowiedź na leczenie (*AOTMiT 2019*).

Rekomendowany okres obserwacji określono w wytycznych EORTC/MSG na co najmniej 6 tygodni – w ocenie terapii pierwszego rzutu, przy czym wynik leczenia w dłuższej, co najmniej 12-tygodniowej obserwacji powinien zostać uwzględniony w ramach oceny drugorzędowych punktów końcowych. W ocenie terapii ratunkowych zalecono ocenę pierwszorzędowego punktu końcowego w okresie co najmniej 12-tygodniowym. Interpretacja wyników oceny terapii IFD uzyskiwanych w znacznie wydłużonej obserwacji może być problematyczna, z uwagi na zwiększone ryzyko występowania zdarzeń prawdopodobnie niezwiązanych z zakażeniem grzybiczym ani leczeniem przeciwgrzybiczym, np. nawrót złośliwego nowotworu – co zakłócałoby ocenę przeżycia (*Segal 2008*).

Z cytowanych wyżej zaleceń EMA i EORTC/MSG wynika, że w analizie klinicznej oceniającej wnioskowaną terapię izawukonazolem u chorych na IFD: aspergilozę lub mukormykozę (jeżeli zastosowanie amfoterycyny B nie jest wskazane) powinny zostać uwzględnione jako punkty końcowe skuteczności przede wszystkim zgon lub przeżycie (przeżywalność/śmiertelność) – bez względu na przyczynę oraz odpowiedź na leczenie (ogółem – odsetek odpowiedzi co najmniej częściowych oraz z uwzględnieniem rodzaju

uzyskanego wyniku leczenia, tj. odpowiedź całkowita lub częściowa, choroba stabilna, progresja; a także z odrębną oceną odpowiedzi klinicznej, mykologicznej i radiologicznej). Przeżywalność/śmiertelność stanowi punkt końcowy wymagany i istotny klinicznie wg wytycznych AOTMiT (*AOTMiT 2016*); wytyczne AOTMiT wskazują także na potrzebę oceny jakości życia związanej ze zdrowiem (lub innych wyników raportowanych przez pacjentów), niemniej, ocena tego typu wyników w analizowanych jednostkach chorobowych, z uwagi na ich ostry przebieg oraz obecność ciężkich, istotnie obniżających QoL chorób podstawowych u leczonych pacjentów, może być wysoce utrudniona lub praktycznie niemożliwa.

W analizie bezpieczeństwa należy, zgodnie z wytycznymi AOTMiT (*AOTMiT 2016*), ocenić ryzyko wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych z uwzględnieniem stopnia ich nasilenia. Ponadto, wskazane jest również przeprowadzenie dodatkowej oceny bezpieczeństwa na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, EMA oraz FDA.

W analizie ekonomicznej należy zastosować jednostkę wyników zdrowotnych lata życia skorygowane o jakość (QALY), które są rekomendowaną przez AOTMiT miarą efektu, zwłaszcza w przypadku chorób przewlekłych o istotnym wpływie na jakość życia chorego (*AOTMiT 2016*).

9 Zakres analiz

9.1 Analiza kliniczna

Analiza kliniczna będzie miała na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa izawukonazolu, stosowanego w leczeniu dorosłych chorych na inwazyjną aspergilozę, u których leczenie worykonazolem nie jest wskazane lub na mukormykozę u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane i zostanie przeprowadzona w oparciu o aktualne wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, wersja 3.0 (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, 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).

W celu odnalezienia najlepszych dostępnych danych naukowych zostanie wykonany przegląd systematyczny. Wyszukiwanie i selekcja badań do przeglądu systematycznego będzie oparta na kryteriach sformułowanych w schemacie PICOS (P – populacja, I – interwencja, C – komparatory, O – punkty końcowe / miara wyniku, S – rodzaj / metodyka badań). Ustalone kryteria PICOS przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 30. Schemat PICOS ustalony dla analizy klinicznej leku Cresemba – przegląd systematyczny badań pierwotnych.

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 ▪ Mukormykoza u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B 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>) ▪ 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

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
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"> 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
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 Bezpieczeństwo 	<ul style="list-style-type: none"> parametry farmakokinetyczne indeks farmakodynamiczny, zależność ekspozycja-efekt, MIC, itp.
Rodzaj włączonych badań (S. z ang. <i>Study design</i>)	<ul style="list-style-type: none"> 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 	<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

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
	<p>włączenia i obejmujące w większości pacjentów z zakażeniem <i>Aspergillus</i> i/lub <i>Mucorales</i> sp.</p> <ul style="list-style-type: none"> 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. 	

W wyszukiwaniu nie będą stosowane ograniczenia czasowe. Do przeglądu włączane będą publikacje w języku polskim lub angielskim.

W analizie klinicznej zostaną także uwzględnione raporty HTA i przeglądy systematyczne, w których przedstawiono informacje na temat oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej pod warunkiem, że ich autorzy określili metodykę wyszukiwania (zdefiniowanie pytania klinicznego, źródeł danych, strategii wyszukiwania, kryteriów włączenia i wykluczenia publikacji) oraz krytycznej oceny wyników oraz ich syntezy.

Ponadto przeprowadzona zostanie poszerzona analiza bezpieczeństwa, w oparciu o rejestry podane w wytycznych HTA AOTMiT (*EudraVigilance* - EMA, *VigiAccess™* - WHO Uppsala Monitoring Center), informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne i inne komunikaty i analizy dotyczące oceny bezpieczeństwa dokonanej po dopuszczeniu leku do obrotu oraz profil bezpieczeństwa opisany w ChPL Cresemba.

9.2 Analiza ekonomiczna

Analiza ekonomiczna powinna zostać wykonana w celu oceny zasadności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego Cresemba (izawukonazol) w populacji docelowej określonej we wniosku.

Jednostką wyników zdrowotnych w analizie ekonomicznej powinny być lata życia skorygowane o jakość (QALY). Wynik analizy ekonomicznej należy przedstawić w postaci inkrementalnego wskaźnika kosztów-żyteczności ICUR, wyrażającego koszt uzyskania dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego (QALY) w przypadku zastosowania wnioskowanej technologii zamiast komparatora. W przypadku braku istotnych różnic w efektywności klinicznej między porównywanymi strategiami leczenia, zaleca się przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów w horyzoncie czasowym zapewniającym odzwierciedlenie wszystkich istotnych różnic w kosztach (AOTMiT 2016, MZ 02/04/2012).

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

Biorąc pod uwagę proponowane finansowanie produktu leczniczego Cresemba (izawukonazol) w ramach listy aptecznej oraz katalogu chemioterapii, analizę należy przeprowadzić z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej, uwzględniając koszty bezpośrednio związane z rozważanym problemem zdrowotnym (MZ 02/04/2012). W przypadku, gdy zastosowanie wnioskowanej interwencji zamiast refundowanej technologii alternatywnej prowadzi do istotnego wydłużenia przeżycia całkowitego chorych, a tym samym zwiększenia potencjału produkcyjnego społeczeństwa, zasadne jest przeprowadzenie analizy dodatkowo z perspektywy społecznej. W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS, z ang. *Risk Sharing Scheme*), analizę ekonomiczną należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem; (2) bez uwzględnienia RSS.

Opracowanie analizy ekonomicznej powinno uwzględniać zapisy Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Rozporządzenia 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 leku oraz o podwyższenie 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 oceny technologii medycznych, wersja 3.0 (AOTMIT 2016).

9.3 Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza wpływu na budżet refundacji produktu leczniczego Cresemba (izawukonazol) w ramach listy aptecznej i katalogu chemioterapii powinna uwzględnić dwa alternatywne scenariusze: 1) istniejący, zakładający brak refundacji leczenia produktem leczniczym Cresemba (izawukonazol) w ramach wykazu leków refundowanych we wnioskowanym wskazaniu; 2) nowy, odzwierciadlający sytuację po umieszczeniu produktu leczniczego Cresemba (izawukonazol) w wykazie leków refundowanych stosowanych (cz. A i C) w rozważanej populacji chorych.

W pierwszej kolejności, na podstawie polskich danych epidemiologicznych (ewentualnie zagranicznych, w przypadku braku danych specyficznych dla Polski), badań klinicznych, historycznych danych dotyczących refundacji leków lub opinii ekspertów klinicznych należy określić roczną liczebność populacji docelowej chorych kwalifikujących się do leczenia z zastosowaniem produktu Cresemba. W oparciu o zgromadzone dane rynkowe, analizy preferencji lekarzy i pacjentów lub z wykorzystaniem opinii ekspertów klinicznych należy oszacować przyszłą pozycję rynkową wnioskowanej technologii. Następnie należy

określić aktualne i przyszłe udziały opcjonalnych schematów leczenia IA i mukormykozy. Parametry te należy określić w oparciu o aktualne częstości stosowania poszczególnych metod leczenia chorych we wnioskowanym wskazaniu klinicznym, opierając się na dostępnych danych refundacyjnych, wytycznych klinicznych, analizach polskiej praktyki klinicznej oraz danych zebranych od polskich ekspertów klinicznych. Ostatnim etapem analizy wpływu na budżet płatnika jest określenie kosztów jednostkowych oraz obliczenie prognozowanych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w scenariuszach porównywanych w analizie, tj. w scenariuszu istniejącym i nowym, oraz dodatkowych (inkrementalnych) wydatków płatnika związanych z realizacją scenariusza nowego.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia powinna uwzględniać niepewność oszacowania głównych parametrów, od których zależą będą prognozowane wydatki płatnika. W tym celu zaleca się rozważenia wariantów skrajnych: minimalnego i maksymalnego. Zgodnie z wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (*AOTMiT 2016*) w analizie należy przyjąć co najmniej dwuletni horyzont czasowy, począwszy od ustalonego momentu rozpoczęcia finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii. W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), analizę należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem RSS; (2) bez uwzględnienia RSS.

W analizie należy uwzględnić także wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne.

10 Załączniki

10.1 Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych – stosowane klasyfikacje dowodów naukowych i siły zaleceń, informacje o źródle finansowania oraz konflikcie interesów

Tabela 31. Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych – stosowane klasyfikacje dowodów naukowych i siły zaleceń, informacje o źródle finansowania oraz konflikcie interesów.

Towarzystwo naukowe	Klasyfikacja dowodów naukowych i siły zaleceń	Informacje o konflikcie interesów	Informacje o źródle finansowania																		
	W wytycznych przyjęto zmodyfikowany system rekomendacji ECIL-8. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.																				
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Jakość/kategoria</th> <th>Szczegóły</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">Siła rekomendacji (SoR)</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>Silna rekomendacja za stosowaniem.</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>Umiarkowana rekomendacja za stosowaniem.</td> </tr> <tr> <td>C</td> <td>Marginalna rekomendacja za stosowaniem.</td> </tr> <tr> <td>D</td> <td>Rekomendacja przeciwko stosowaniu.</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">Jakość dowodów naukowych (QoE)</td> </tr> <tr> <td>I</td> <td>Dowody pochodzące z przynajmniej jednego prawidłowo zaplanowanego badania klinicznego z randomizacją i grupą kontrolną (związane z pierwszorzędowym punktem ocenianym w badaniu).</td> </tr> <tr> <td>II</td> <td>Dowody pochodzące z przynajmniej jednego prawidłowo zaplanowanego badania klinicznego (w tym drugorzędowych punktów końcowych ocenianym w</td> </tr> </tbody> </table>	Jakość/kategoria	Szczegóły	Siła rekomendacji (SoR)		A	Silna rekomendacja za stosowaniem.	B	Umiarkowana rekomendacja za stosowaniem.	C	Marginalna rekomendacja za stosowaniem.	D	Rekomendacja przeciwko stosowaniu.	Jakość dowodów naukowych (QoE)		I	Dowody pochodzące z przynajmniej jednego prawidłowo zaplanowanego badania klinicznego z randomizacją i grupą kontrolną (związane z pierwszorzędowym punktem ocenianym w badaniu).	II	Dowody pochodzące z przynajmniej jednego prawidłowo zaplanowanego badania klinicznego (w tym drugorzędowych punktów końcowych ocenianym w		
Jakość/kategoria	Szczegóły																				
Siła rekomendacji (SoR)																					
A	Silna rekomendacja za stosowaniem.																				
B	Umiarkowana rekomendacja za stosowaniem.																				
C	Marginalna rekomendacja za stosowaniem.																				
D	Rekomendacja przeciwko stosowaniu.																				
Jakość dowodów naukowych (QoE)																					
I	Dowody pochodzące z przynajmniej jednego prawidłowo zaplanowanego badania klinicznego z randomizacją i grupą kontrolną (związane z pierwszorzędowym punktem ocenianym w badaniu).																				
II	Dowody pochodzące z przynajmniej jednego prawidłowo zaplanowanego badania klinicznego (w tym drugorzędowych punktów końcowych ocenianym w																				
PSHBT-PSPOH-PALG (Gil 2020)		Autorzy zamieścili informacje o potencjalnym konflikcie interesów.	Autorzy deklarują brak finansowania przez źródła zewnętrzne.																		
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																				

Towarzystwo naukowe	Klasyfikacja dowodów naukowych i siły zaleceń	Informacje o konflikcie interesów	Informacje o źródle finansowania
<p>badaniu), bez randomizacji; z badań kohortowych lub badań obserwacyjnych kliniczno-kontrolnych (preferowane są próby z > 1 ośrodka); z serii przypadków; przełomowe wyniki badań eksperymentalnych</p> <p>III Dowody pochodzące od uznanych autorytetów, oparte o doświadczenie kliniczne, opisy przypadków lub dokumenty opublikowane przez komitety eksperckie.</p> <p>MZ 2020 (<i>Żukowska 2020</i>)</p> <p>Polskie opracowanie rekomendacji ECIL-5 (<i>Dzierżanowska-Fangrat 2015</i>)</p> <p>ASTCT/TIDSIG (<i>ASTCT/TIDSIG 2021</i>)</p>	<p>-</p> <p>-</p> <p>-</p>	<p>Brak informacji o potencjalnym konflikcie interesów</p> <p>Brak informacji o potencjalnym konflikcie interesów</p> <p>Autorzy zamieścili informacje o potencjalnym konflikcie interesów.</p>	<p>Podano informacje o finansowaniu ze źródeł zewnętrznych</p> <p>Brak informacji o finansowaniu ze źródeł zewnętrznych</p> <p>Podano informacje o finansowaniu ze źródeł zewnętrznych.</p>
<p>NCCN 2021, wersja 1.2021 (<i>NCCN 1.2021</i>)</p>	<p>Kategorie dowodów naukowych i konsensusu (<i>NCCN Categories of Evidence and Consensus</i>)</p> <p>1 Zgodny konsensus ekspertów NCCN oparty na dowodach naukowych wysokiej jakości, że zastosowanie interwencji jest właściwe</p> <p>2A Zgodny konsensus ekspertów NCCN oparty na dowodach naukowych niższej jakości, że zastosowanie interwencji jest właściwe</p>	<p>Brak informacji o potencjalnym konflikcie interesów</p>	<p>Brak informacji o finansowaniu ze źródeł zewnętrznych</p>
<p>Cresemba® (izawukonazol)</p>	<p>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</p>		

Towarzystwo naukowe	Klasyfikacja dowodów naukowych i siły zaleceń	Informacje o konflikcie interesów	Informacje o źródle finansowania										
	<p>2B Konsensus ekspertów NCCN oparty na dowodach naukowych niższej jakości, że zastosowanie interwencji jest właściwe</p> <hr/> <p>3 Bez względu na jakość dostępnych dowodów naukowych, eksperci NCCN są zasadniczo niezgodni co do tego, czy zastosowanie interwencji jest właściwe</p> <p style="text-align: center;">Kategorie preferencji (NCCN Categories of Preference)</p> <table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 20%;">Interwencja preferowana</td> <td>Interwencje wskazane na podstawie wyższej skuteczności, bezpieczeństwa i na podstawie dowodów naukowych; oraz – jeżeli jest to zasadne – na podstawie dostępności finansowej</td> </tr> <tr> <td>Inna rekomendowana interwencja</td> <td>Inne interwencje, które mogą być nieco mniej skuteczne, bardziej toksyczne lub gorzej udokumentowane (dane niedojrzałe) albo przy porównywalnej skuteczności istotnie mniej dostępne finansowo</td> </tr> <tr> <td>Interwencja przydatna w szczególnych przypadkach</td> <td>Inne interwencje, które mogą być zastosowane w wyselekcjonowanych populacjach pacjentów (określonych w rekomendacji)</td> </tr> </table> <p>Zastosowanie wszystkich interwencji rekomendowanych zgodnie z w/w kategoriami preferencji jest uważane za właściwe</p>	Interwencja preferowana	Interwencje wskazane na podstawie wyższej skuteczności, bezpieczeństwa i na podstawie dowodów naukowych; oraz – jeżeli jest to zasadne – na podstawie dostępności finansowej	Inna rekomendowana interwencja	Inne interwencje, które mogą być nieco mniej skuteczne, bardziej toksyczne lub gorzej udokumentowane (dane niedojrzałe) albo przy porównywalnej skuteczności istotnie mniej dostępne finansowo	Interwencja przydatna w szczególnych przypadkach	Inne interwencje, które mogą być zastosowane w wyselekcjonowanych populacjach pacjentów (określonych w rekomendacji)						
Interwencja preferowana	Interwencje wskazane na podstawie wyższej skuteczności, bezpieczeństwa i na podstawie dowodów naukowych; oraz – jeżeli jest to zasadne – na podstawie dostępności finansowej												
Inna rekomendowana interwencja	Inne interwencje, które mogą być nieco mniej skuteczne, bardziej toksyczne lub gorzej udokumentowane (dane niedojrzałe) albo przy porównywalnej skuteczności istotnie mniej dostępne finansowo												
Interwencja przydatna w szczególnych przypadkach	Inne interwencje, które mogą być zastosowane w wyselekcjonowanych populacjach pacjentów (określonych w rekomendacji)												
<p>AGIHO of DGHO (AGIHO-DGHO 2019)</p>	<p>W wytycznych przyjęto zmodyfikowany system rekomendacji <i>European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases</i>. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.</p> <table border="1" style="width: 100%;"> <thead> <tr> <th style="width: 20%;">Jakość/kategoria</th> <th>Szczegóły</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">Siła rekomendacji (SoR)</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>Silna rekomendacja za stosowaniem.</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>Umiarkowana rekomendacja za stosowaniem.</td> </tr> <tr> <td>C</td> <td>Marginalna rekomendacja za stosowaniem.</td> </tr> </tbody> </table>	Jakość/kategoria	Szczegóły	Siła rekomendacji (SoR)		A	Silna rekomendacja za stosowaniem.	B	Umiarkowana rekomendacja za stosowaniem.	C	Marginalna rekomendacja za stosowaniem.	<p>Autorzy zamieścili informacje o potencjalnym konflikcie interesów.</p>	<p>Brak informacji o finansowaniu ze źródeł zewnętrznych</p>
Jakość/kategoria	Szczegóły												
Siła rekomendacji (SoR)													
A	Silna rekomendacja za stosowaniem.												
B	Umiarkowana rekomendacja za stosowaniem.												
C	Marginalna rekomendacja za stosowaniem.												
<p>Cresemba® (izawukonazol)</p>	<p>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</p>												

Towarzystwo naukowe	Klasyfikacja dowodów naukowych i siły zaleceń	Informacje o konflikcie interesów	Informacje o źródle finansowania
	D Rekomendacja przeciwko stosowaniu.		
	Jakość dowodów naukowych (QoE)		
	I Dowody pochodzące z przynajmniej jednego prawidłowo zaplanowanego badania klinicznego z randomizacją i grupą kontrolną (związane z pierwszorzędnym punktem ocenianym w badaniu).		
	II Dowody pochodzące z przynajmniej jednego prawidłowo zaplanowanego badania klinicznego (w tym drugorzędowych punktów końcowych ocenianym w badaniu), bez randomizacji; z badań kohortowych lub badań obserwacyjnych kliniczno-kontrolnych (preferowane są próby z > 1 ośrodka); z serii przypadków; przełomowe wyniki badań eksperymentalnych		
	IIr Metaanalizy lub przeglądy systematyczne badań RCT.		
	IIIt Dowody ekstrapolowane np. z innych kohort chorych lub pacjentów podobnych pod względem immunologicznym.		
	IIh Badania, gdzie grupę kontrolną stanowiły kontrole historyczne.		
	IIu Badania bez grupy kontrolnej.		
	IIa Opublikowane doniesienia konferencyjne (wygłoszone na międzynarodowych sympozjach lub zjazdach).		
	III Dowody pochodzące od uznanych autorytetów, oparte o doświadczenie kliniczne, opisy przypadków lub dokumenty opublikowane przez komitety eksperckie.		
AST-IDCOP (AST-IDCOP 2019)	-	Autorzy zamieścili informacje o potencjalnym konflikcie interesów.	Brak informacji o finansowaniu ze źródeł zewnętrznych.

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

Towarzystwo naukowe	Klasyfikacja dowodów naukowych i siły zaleceń	Informacje o konflikcie interesów	Informacje o źródle finansowania
---------------------	---	-----------------------------------	----------------------------------

GEMICOMED-SEIMC/REIPI <i>(GEMICOMED-SEIMS/REIPI 2018)</i>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Jakość/kategoria</th> <th>Szczegóły</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">Siła rekomendacji</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>Silna rekomendacja za stosowaniem.</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>Umiarkowana rekomendacja za stosowaniem.</td> </tr> <tr> <td>C</td> <td>Marginalna rekomendacja za stosowaniem.</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">Jakość dowodów naukowych</td> </tr> <tr> <td>I</td> <td>Dowody pochodzące z przynajmniej jednego prawidłowo zaplanowanego badania klinicznego z randomizacją przemawiające za wydaniem pozytywnej rekomendacji.</td> </tr> <tr> <td>II</td> <td>Dowody pochodzące z przynajmniej jednego prawidłowo zaplanowanego badania klinicznego, bez randomizacji; z badań kohortowych lub badań obserwacyjnych kliniczno-kontrolnych.</td> </tr> <tr> <td>III</td> <td>Dowody pochodzące od uznanych autorytetów, oparte o doświadczenie kliniczne.</td> </tr> </tbody> </table>	Jakość/kategoria	Szczegóły	Siła rekomendacji		A	Silna rekomendacja za stosowaniem.	B	Umiarkowana rekomendacja za stosowaniem.	C	Marginalna rekomendacja za stosowaniem.	Jakość dowodów naukowych		I	Dowody pochodzące z przynajmniej jednego prawidłowo zaplanowanego badania klinicznego z randomizacją przemawiające za wydaniem pozytywnej rekomendacji.	II	Dowody pochodzące z przynajmniej jednego prawidłowo zaplanowanego badania klinicznego, bez randomizacji; z badań kohortowych lub badań obserwacyjnych kliniczno-kontrolnych.	III	Dowody pochodzące od uznanych autorytetów, oparte o doświadczenie kliniczne.	Autorzy zamieścili informacje o potencjalnym konflikcie interesów.	Brak informacji o finansowaniu ze źródeł zewnętrznych.
	Jakość/kategoria	Szczegóły																			
	Siła rekomendacji																				
	A	Silna rekomendacja za stosowaniem.																			
	B	Umiarkowana rekomendacja za stosowaniem.																			
	C	Marginalna rekomendacja za stosowaniem.																			
	Jakość dowodów naukowych																				
I	Dowody pochodzące z przynajmniej jednego prawidłowo zaplanowanego badania klinicznego z randomizacją przemawiające za wydaniem pozytywnej rekomendacji.																				
II	Dowody pochodzące z przynajmniej jednego prawidłowo zaplanowanego badania klinicznego, bez randomizacji; z badań kohortowych lub badań obserwacyjnych kliniczno-kontrolnych.																				
III	Dowody pochodzące od uznanych autorytetów, oparte o doświadczenie kliniczne.																				
ESCMID-ECMM-ERS <i>(ESCMID-ECMM-ERS 2018)</i>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Jakość/kategoria</th> <th>Szczegóły</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">Siła rekomendacji</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>Silna rekomendacja za stosowaniem.</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>Umiarkowana rekomendacja za stosowaniem.</td> </tr> </tbody> </table>	Jakość/kategoria	Szczegóły	Siła rekomendacji		A	Silna rekomendacja za stosowaniem.	B	Umiarkowana rekomendacja za stosowaniem.	Autorzy zamieścili informacje o potencjalnym konflikcie interesów.	Podano informacje o finansowaniu ze źródeł zewnętrznych.										
	Jakość/kategoria	Szczegóły																			
	Siła rekomendacji																				
A	Silna rekomendacja za stosowaniem.																				
B	Umiarkowana rekomendacja za stosowaniem.																				
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																				

Towarzystwo naukowe	Klasyfikacja dowodów naukowych i siły zaleceń	Informacje o konflikcie interesów	Informacje o źródle finansowania
	C Marginalna rekomendacja za stosowaniem.		
	D Rekomendacja przeciwko stosowaniu.		
	Jakość dowodów naukowych		
	I Dowody pochodzące z przynajmniej jednego prawidłowo zaplanowanego badania klinicznego z randomizacją i grupą kontrolną (związane z pierwszorzędowym punktem ocenianym w badaniu).		
	II Dowody pochodzące z przynajmniej jednego prawidłowo zaplanowanego badania klinicznego (w tym drugorzędowych punktów końcowych ocenianym w badaniu), bez randomizacji; z badań kohortowych lub badań obserwacyjnych kliniczno-kontrolnych (preferowane są próby z > 1 ośrodka); z serii przypadków; przełomowe wyniki badań eksperymentalnych		
	IIr Metaanalizy lub przeglądy systematyczne badań RCT.		
	IIt Dowody ekstrapolowane np. z innych kohort chorych lub pacjentów podobnych pod względem immunologicznym.		
	IIh Badania, gdzie grupę kontrolną stanowiły kontrole historyczne.		
	IIu Badania bez grupy kontrolnej.		
	IIa Opublikowane doniesienia konferencyjne (wygłoszone na międzynarodowych sympozjach lub zjazdach).		
	III Dowody pochodzące od uznanych autorytetów, oparte o doświadczenie kliniczne, opisy przypadków lub dokumenty opublikowane przez komitety eksperckie.		

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

Towarzystwo naukowe	Klasyfikacja dowodów naukowych i siły zaleceń	Informacje o konflikcie interesów	Informacje o źródle finansowania
---------------------	---	-----------------------------------	----------------------------------

Jakość/kategoria	Szczegóły
Siła rekomendacji (SoR)	
A	Silna rekomendacja za stosowaniem.
B	Umiarkowana rekomendacja za stosowaniem.
C	Marginalna rekomendacja za stosowaniem.
D	Rekomendacja przeciwko stosowaniu.
Jakość dowodów naukowych (QoE)	
I	Dowody pochodzące z przynajmniej jednego prawidłowo zaplanowanego badania klinicznego z randomizacją i grupą kontrolną (związane z pierwszorzędowym punktem ocenianym w badaniu).
II	Dowody pochodzące z przynajmniej jednego prawidłowo zaplanowanego badania klinicznego (w tym drugorzędowych punktów końcowych ocenianym w badaniu), bez randomizacji; z badań kohortowych lub badań obserwacyjnych kliniczno-kontrolnych (preferowane są próby z > 1 ośrodka); z serii przypadków; przełomowe wyniki badań eksperymentalnych
III	Dowody pochodzące od uznanych autorytetów, oparte o doświadczenie kliniczne, opisy przypadków lub dokumenty opublikowane przez komitety eksperckie.

ECIL-6
(ECIL 2017)

Brak informacji o potencjalnym konflikcie interesów

Brak informacji o finansowaniu ze źródeł zewnętrznych

IDSA
(IDSA 2016)

W wytycznych przyjęto zmodyfikowany system rekomendacji GRADE: kategoria rekomendacji – silna, lub słaba; jakość dowodów naukowych – bardzo niska, niska, umiarkowana lub wysoka.

Autorzy zamieścili informacje o potencjalnym konflikcie interesów.

Podano informacje o finansowaniu ze źródeł zewnętrznych.

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

Towarzystwo
naukowe

Klasyfikacja dowodów naukowych i siły zaleceń

Informacje o konflikcie
interesówInformacje o
źródle
finansowania

Jakość/kategoria	Szczegóły
Siła rekomendacji	
A	Silna rekomendacja za stosowaniem.
B	Umiarkowana rekomendacja za stosowaniem.
C	Marginalna rekomendacja za stosowaniem.
D	Rekomendacja przeciwko stosowaniu.
Jakość dowodów naukowych	
I	Dowody pochodzące z przynajmniej jednego prawidłowo zaplanowanego badania klinicznego z randomizacją i grupą kontrolną (związane z pierwszorzędowym punktem ocenianym w badaniu).
II	Dowody pochodzące z przynajmniej jednego prawidłowo zaplanowanego badania klinicznego (w tym drugorzędowych punktów końcowych ocenianym w badaniu), bez randomizacji; z badań kohortowych lub badań obserwacyjnych kliniczno-kontrolnych (preferowane są próby z > 1 ośrodka); z serii przypadków; przełomowe wyniki badań eksperymentalnych
IIr	Metaanalizy lub przeglądy systematyczne badań RCT.
IIt	Dowody ekstrapolowane np. z innych kohort chorych lub pacjentów podobnych pod względem immunologicznym.
IIh	Badania, gdzie grupę kontrolną stanowiły kontrole historyczne.
IIu	Badania bez grupy kontrolnej.

ECMM & MSG ERC
(ECMM-MSG-ERC 2019)

Autorzy zamieścili informacje o potencjalnym konflikcie interesów.

Brak informacji o finansowaniu ze źródeł zewnętrznych.

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

Towarzystwo naukowe	Klasyfikacja dowodów naukowych i siły zaleceń	Informacje o konflikcie interesów	Informacje o źródle finansowania
	IIa Opublikowane doniesienia konferencyjne (wygłoszone na międzynarodowych sympozjach lub zjazdach).		
	III Dowody pochodzące od uznanych autorytetów, oparte o doświadczenie kliniczne, opisy przypadków lub dokumenty opublikowane przez komitety eksperckie.		

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

10.2 Opis komparatora - liposomalna amfoterycyna B

Terapię inwazyjnej aspergilozy amfoterycyną B wbudowaną w lipidową błonę liposomów scharakteryzowano w tabeli poniżej, w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego AmBisome (ChPL AmBisome 2020).

Tabela 32. Opis komparatora – amfoterycyna B w formie lipidowej.

Liposomalna amfoterycyna B w formie lipidowej	
Zagadnienia rejestracyjne	<p>Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</p> <p>Gilead Sciences Ireland UC Carrigtohill County Cork T45 DP77 Irlandia</p> <p>Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu</p> <p>Pozwolenie nr 8000</p>
Daty	<p>Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:</p> <p>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 06.11.1998 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 30.12.2013 r.</p> <p>Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany ChPL</p> <p>15.01.2020</p>
Grupa farmakoterapeutyczna	leki przeciwgrzybicze do stosowania ogólnego, antybiotyki
Kod ATC	J02A A01
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	Właściwości farmakodynamiczne

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

Liposomalna amfoterycyna B w formie lipidowej

Mechanizm działania i działanie farmakodynamiczne

Amfoterycyna B jest makrocyklicznym, polienowym antybiotykiem przeciwgrzybiczym wytwarzanym przez promieniowce *Streptomyces nodosus*. Liposomy są zamkniętymi, kulistymi pęcherzykami zbudowanymi z różnych substancji amfifilowych, np. fosfolipidów. Fosfolipidy w roztworach wodnych układają się w dwuwarstwową błonę. Lipofilowe właściwości amfoterycyny B umożliwiają jej wbudowanie się w lipidową błonę liposomów.

Amfoterycyna B wykazuje działanie grzybobójcze lub grzybobójcze w zależności od stężenia, jakie osiąga w płynach ustrojowych, oraz od wrażliwości komórek grzyba. Uważa się, że lek działa przez wiązanie się ze sterolami w błonie komórkowej grzybów, w następstwie czego dochodzi do zmiany przepuszczalności umożliwiającej swobodny przepływ znacznej liczby niewielkich cząsteczek. Ponieważ błony komórkowe u ssaków również zawierają związki z grupy steroli, uważa się, że uszkodzenie komórek ludzkich i komórek grzyba po podaniu amfoterycyny B może mieć podobny mechanizm.

Właściwości farmakokinetyczne

Profil farmakokinetyczny produktu AmBisome, określono na podstawie wartości całkowitego stężenia amfoterycyny B w osoczu u chorych na raka pacjentów z gorączką i neutropenią oraz u pacjentów po przeszczepieniu szpiku kostnego, którzy otrzymywali produkt AmBisome w infuzji dożylną trwającą jedną godzinę w dawce od 1,0 do 7,5 mg/kg mc. raz na dobę przez 3 do 20 dni. Profil farmakokinetyczny amfoterycyny B w liposomach (AmBisome) różni się istotnie od opisywanego w literaturze profilu amfoterycyny B w konwencjonalnych postaciach. Po podaniu produktu AmBisome stężenie amfoterycyny B w osoczu (C_{max}) i biodostępność (AUC₀₋₂₄) są większe niż po podaniu amfoterycyny B w konwencjonalnej postaci. Po pierwszej i po ostatniej dawce stwierdzono następujące zakresy (średnia ± odchylenie standardowe) parametrów farmakokinetycznych amfoterycyny B po podaniu produktu AmBisome:

- C_{max}: 7,3 µg/ml (± 3,8) do 83,7 µg/ml (± 43,0)
- T_½: 6,3 h (± 2,0) do 10,7 h (± 6,4)
- AUC₀₋₂₄: 27 µg·h/ml (± 14) do 555 µg·h/ml (± 311)
- Klirens (Cl): 11 ml/h/kg mc. (± 6) do 51 ml/h/kg mc. (± 44)
- Objętość dystrybucji (V_{ss}): 0,10 l/kg mc. (± 0,07) do 0,44 l/kg mc. (± 0,27)

Nie zawsze minimalne i maksymalne wartości farmakokinetyczne osiągane są po podaniu odpowiednio najmniejszej i największej dawki. Po podaniu produktu AmBisome amfoterycyna B szybko osiąga stan stacjonarny (zwykle w ciągu 4 dni).

Wchłanianie

Po podaniu pierwszej dawki farmakokinetyka ma przebieg nieliniowy, tzn. stężenie amfoterycyny B w surowicy zwiększa się w większym stopniu niż dawka. Sądzi się, że ta nieproporcjonalna odpowiedź na dawkę jest spowodowana wysyceniem klirensu siateczkowo-śródbłonkowego amfoterycyny B. Po wielokrotnym podawaniu dawki 1 do 7,5 mg/kg mc./dobę nie dochodziło do istotnej kumulacji leku w osoczu.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji w 1. dniu i w stanie stacjonarnym wskazuje na rozległą dystrybucję amfoterycyny B w tkankach.

Eliminacja

Po wielokrotnym podawaniu produktu AmBisome końcowy okres półtrwania w fazie eliminacji (t_{1/2β}) amfoterycyny B wynosił około 7 godzin. Nie prowadzono badań dotyczących wydalania produktu AmBisome. Nie są znane szlaki przemian metabolicznych amfoterycyny B i produktu AmBisome. Ze względu

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

Liposomalna amfoterycyna B w formie lipidowej

Wskazanie

na rozmiar liposomów nie dochodzi do przesączania kłębuszkowego i wydalania przez nerki amfoterycyny B w liposomach, dzięki czemu nie dochodzi do oddziaływania amfoterycyny B z komórkami kanalików dystalnych, a działanie nefrotoksyczne jest mniejsze niż obserwowane po podaniu konwencjonalnych postaci amfoterycyny B.

Niewydolność nerek

Nie wykonano zgodnych z wymogami badań wpływu niewydolności nerek na farmakokinetykę produktu AmBisome. Dane świadczą o tym, że nie jest konieczna zmiana dawkowania u pacjentów poddawanych hemodializie lub zabiegom filtracyjnym. Należy jednak unikać podawania produktu AmBisome podczas zabiegu.

AmBisome jest wskazany do stosowania w leczeniu wymienionych niżej zakażeń grzybiczych.

- Leczenie ciężkich układowych i (lub) głębokich zakażeń grzybiczych.
- Empiryczne leczenie w przypadkach podejrzenia zakażenia grzybiczego u pacjentów z gorączką i neutropenią, gdy gorączka nie ustąpiła po zastosowaniu antybiotyków o szerokim zakresie działania, a w odpowiednich badaniach nie było możliwe wywołujące zakażenie bakterii lub wirusa.

Do zakażeń skutecznie leczonych produktem leczniczym AmBisome należą: rozsiana kandydoza, aspergiloza, mukormikoza, kryptokokowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych. AmBisome nie należy stosować w leczeniu pospolitych zakażeń grzybiczych bez objawów klinicznych, rozpoznanych jedynie na podstawie dodatnich wyników prób skórnych lub badań serologicznych.

Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie**Dorośli**

Poniżej przedstawiono zalecane dawkowanie produktu AmBisome w poszczególnych wskazaniach.

Leczenie zakażeń grzybiczych

Zwykle leczenie zaczyna się od podawania dawki dobowej 1,0 mg/kg mc., a w razie konieczności stopniowo zwiększa się dawkę do 3,0 mg/kg mc. Obecnie dostępne dane nie są wystarczające do określenia dawki całkowitej i czasu trwania leczenia niezbędnego do wyleczenia grzybicy. Zwykle skumulowana dawka wynosi 1,0 do 3,0 g amfoterycyny B w liposomach, podana w ciągu 3 do 4 tygodni. Dawkę amfoterycyny B w liposomach (AmBisome) należy dobierać indywidualnie dla każdego pacjenta.

Mukormikoza.

Leczenie należy rozpocząć od dawki 5 mg/kg mc., podawanej raz na dobę. Czas trwania leczenia należy określić indywidualnie. Cykle leczenia do 56 dni są powszechnie stosowane w praktyce klinicznej, dłuższe okresy podawania leku mogą być konieczne w leczeniu głębokich zakażeń lub przedłużających się cykli chemioterapii lub neutropenii.

Dawki większe niż 5 mg/kg mc. były stosowane w badaniach klinicznych oraz w praktyce klinicznej. Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu AmBisome w leczeniu mukormikozy w większych dawkach są ograniczone, zatem należy dokonać oceny stosunku korzyści do ryzyka indywidualnie dla pacjenta, w celu określenia czy potencjalne korzyści z leczenia przewyższają znane zwiększone ryzyko toksyczności związanej z większymi dawkami produktu AmBisome.

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

Liposomalna amfoterycyna B w formie lipidowej

Empiryczne leczenie gorączki u pacjentów z neutropenią

Zalecana dawka dobową wynosi 3 mg/kg mc./dobę. Leczenie należy prowadzić do czasu, gdy temperatura ciała pacjenta będzie się utrzymywać na prawidłowym poziomie przez kolejne 3 dni. Leku nie stosować dłużej niż 42 dni.

Dzieci i młodzież

Prowadzono badania kliniczne produktu AmBisome u dzieci w wieku od 1 miesiąca do 18 lat. Dawkę oblicza się, podobnie jak dla dorosłych, w przeliczeniu na kilogram masy ciała.

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności AmBisome u noworodków (1. miesiąc życia).

Osoby w podeszłym wieku

Nie ma konieczności zmian wielkości dawki ani częstotliwości dawkowania.

Niewydolność nerek

W badaniach klinicznych AmBisome podawano pacjentom ze stwierdzoną w wywiadzie niewydolnością nerek, stosując dobowe dawki wynoszące od 1 do 5 mg/kg mc., bez konieczności zmiany dawkowania ani częstości podawania.

Niewydolność wątroby

Brak danych umożliwiających określenie zaleceń dotyczących dawkowania u pacjentów z niewydolnością wątroby.

Sposób podawania

AmBisome należy podawać w infuzji dożylną przez 30 do 60 minut. Jeśli dawka jest większa niż 5 mg/kg mc./dobę, zaleca się infuzję dożylną trwającą 2 godziny. Zalecane stężenie amfoterycyny B do podawania w infuzji dożylną wynosi od 0,20 mg/ml do 2,00 mg/ml.

Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, chyba że w opinii lekarza występuje zagrożenie życia pacjenta, a AmBisome jest jedynym możliwym do zastosowania lekiem.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Notowano reakcje anafilaktyczne i anafilaktoidalne w związku z podawaniem produktu AmBisome w infuzji dożylną. Jeśli u pacjenta wystąpi ciężka reakcja anafilaktyczna lub anafilaktoidalna, należy natychmiast przerwać infuzję. U tego pacjenta nie należy w przyszłości stosować produktu AmBisome.

Podczas podawania produktów leczniczych zawierających amfoterycynę B, w tym AmBisome, wystąpić mogą inne ciężkie reakcje związane z infuzją.

Pomimo że reakcje związane z infuzją dożylną nie są zazwyczaj ciężkie, należy pamiętać o środkach, jakie należy przedsięwziąć w celu zapobiegania takim reakcjom lub konieczności ich leczenia u pacjentów otrzymujących produkt AmBisome. Informowano, że zmniejszenie szybkości infuzji (do około 2 godzin) lub podawanie standardowych dawek difenhydraminy, paracetamolu, petydyny i (lub) hydrokortyzonu było skuteczne w leczeniu reakcji związanych z infuzją dożylną lub zapobieganiu im.

Z tego względu zaleca się zastosowanie dawki próbnej przed rozpoczęciem nowego kursu terapii. W tym celu podaje się w infuzji przez około 10 minut niewielką dawkę produktu AmBisome (np. 1 mg), następnie przerywa się infuzję i dokładnie obserwuje pacjenta przez kolejne 30 minut. Jeśli nie wystąpi ciężka reakcja alergiczna lub anafilaktyczna, można kontynuować podawanie pełnej dawki produktu AmBisome. Nie podawać więcej pacjentowi produktu AmBisome, jeśli wystąpiła u niego ciężka reakcja alergiczna lub anafilaktyczna.

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

Liposomalna amfoterycyna B w formie lipidowej

Wykazano znacznie mniejszą toksyczność, szczególnie nefrotoksyczność, amfoterycyny B w liposomach (AmBisome) niż w postaci konwencjonalnej. Niemniej jednak podczas leczenia mogą występować reakcje niepożądane ze strony nerek.

W badaniach porównawczych, w których produkt AmBisome podawano w dawce 3 mg/kg mc./dobę i w większych dawkach (5, 6 lub 10 mg/kg mc./dobę), w grupach otrzymujących większe dawki stwierdzono istotne zwiększenie częstości występowania podwyższonego stężenia kreatyniny, hipokaliemii i hipomagnezemia.

Należy regularnie oznaczać stężenie elektrolitów, szczególnie potasu i magnezu, w surowicy oraz kontrolować czynność nerek, wątroby i układu krwiotwórczego. Należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów otrzymujących równocześnie leki o działaniu nefrotoksycznym (patrz punkt 4.5). W trakcie leczenia produktem AmBisome konieczne może być uzupełnianie potasu, ze względu na ryzyko hipokaliemii. Jeżeli wystąpi istotne klinicznie zmniejszenie wydolności nerek lub pogorszenie innych parametrów, należy rozważyć zmniejszenie dawki, przerwanie lub zakończenie leczenia.

U pacjentów otrzymujących amfoterycynę B (w postaci kompleksu z deoksyholanem sodu) w trakcie lub tuż po przetoczeniu masy leukocytarnej obserwowano objawy ostrego toksycznego uszkodzenia płuc. Zaleca się zachowanie jak największego odstępu czasu pomiędzy infuzjami tych leków i kontrolę czynności płuc.

Produkt AmBisome zawiera sacharozę

Podczas leczenia pacjentów chorych na cukrzycę należy pamiętać, że każda fiolka produktu AmBisome zawiera około 900 mg sacharozy.

Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy, nie powinni przyjmować produktu leczniczego.

Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji

10.2.1 Obecny sposób finansowania komparatora

Terapia amfoterycyną B nie jest obecnie objęta finansowaniem w Polsce we wnioskowanym, ani w innym wskazaniu (MZ 20/08/2021). W leczeniu szpitalnym leczenie amfoterycyną B w formie lipidowej może być rozliczane przez świadczeniodawców w ramach systemu JGP (w ramach różnych grup, odpowiednio do rozpoznania stanowiącego chorobę podstawową pacjenta).

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

10.3 Opis komparatora - amfoterycyna B w kompleksach lipidowych

Terapię inwazyjnej aspergilozy amfoteryciną B w kompleksach lipidowych scharakteryzowano w tabeli poniżej, w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Abelcet (*ChPL Abelcet 2020*).

Tabela 33. Opis komparatora – amfoterycyna B w kompleksach lipidowych.

Amfoterycyna B w kompleksach lipidowych		
Zagadnienia rejestracyjne	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o. ul. Emilii Plater 53 00-113 Warszawa
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	9739
Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 06.01.2003 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 11.01.2012 r.
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany ChPL	09.12.2020 r.
Grupa farmakoterapeutyczna	leki przeciwgrzybicze do stosowania ogólnego – antybiotyki.	
Kod ATC	J 02 AA 01	
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	Właściwości farmakodynamiczne Abelcet zawiera lek przeciwgrzybiczy, amfoterycinę B, w kompleksie z dwoma fosfolipidami. Amfoterycyna B jest makrocyclicznym, polienowym antybiotykiem przeciwgrzybiczym o szerokim zakresie działania, wytwarzanym przez <i>Streptomyces nodosus</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 amfoteryciną B nie jest wskazane

Amfoterycyna B w kompleksach lipidowych

Amfoterycyna B wiąże się poprzez lipofilną część cząsteczki z fosfolipidami w strukturę podobną do wstążki.

Mechanizm działania

Amfoterycyna B, czynna substancja przeciwgrzybicza zawarta w produkcie Abelcet, może działać grzybostatycznie lub grzybobójczo, zależnie od jej stężenia i od wrażliwości grzybów. Działanie leku polega prawdopodobnie na wiązaniu ergosterolu zawartego w błonach komórkowych grzybów, powodując ich uszkodzenie. Wskutek tego następuje wyciek zawartości komórek, a następnie ich obumieranie. Równoczesne wiązanie się leku ze sterolami komórek człowieka może powodować toksyczność, chociaż amfoterycyna B ma większą zdolność wiązania ergosterolu komórek grzybów niż cholesterolu komórek ludzkich.

Właściwości farmakokinetyczne

Amfoterycyna B zawarta w produkcie Abelcet jest związana z fosfolipidami. Właściwości farmakokinetyczne amfoterycyny B w kompleksie lipidowym oraz niezwiązanej amfoterycyny B są różne. Badania farmakokinetyczne przeprowadzone na zwierzętach wykazały, że po podaniu produktu Abelcet stężenie amfoterycyny B było najwyższe w wątrobie, śledzionie i w płucach. Amfoterycyna B w postaci kompleksu lipidowego szybko przenika do tkanek. Stosunek stężenia leku w tkankach do stężenia we krwi zwiększał się nieproporcjonalnie do dawki, co świadczy o tym, że eliminacja leku z tkanek była opóźniona. Maksymalne stężenie amfoterycyny B we krwi było mniejsze po podaniu produktu Abelcet niż po podaniu równoważnej ilości amfoterycyny B niezwiązanej. Poziom leku w tkankach był znacznie niższy po podawaniu amfoterycyny B niezwiązanej niż podczas stosowania amfoterycyny w postaci kompleksu lipidowego. Jednak doświadczenia na psach wykazały, że amfoterycyna B osiągała 20-krotnie wyższe stężenia w nerce, jeśli była podana w postaci niezwiązanej niż po podaniu w porównywalnych dawkach w postaci kompleksu lipidowego.

Farmakokinetyka amfoterycyny B z produktu Abelcet we krwi została określona u pacjenta ze śluzówkowo-skórną postacią leishmaniozy. Średnie wartości parametrów farmakokinetycznych po podaniu w dawce 5,0 mg/kg mc. na dobę były następujące:

Amfoterycyna B w produkcie Abelcet	
Dawka [mg/kg mc./dobę]	5,0
Maksymalne stężenie we krwi (C _{max}) [µg/ml]	1,7
Pole pod krzywą czas-stężenie (AUC ₀₋₂₄) [µg × h/ml]	9,5
Klirens [ml/h × kg]	211,0
Objętość dystrybucji (V _d) [l/kg]	2286,0
Okres półtrwania (T _{1/2}) [h]	173,4

Duży klirens i duża objętość dystrybucji amfoterycyny B w kompleksie lipidowym powodują, że współczynnik AUC ma stosunkowo niską wartość. Wyniki te są zgodne z danymi z badań przedklinicznych, wykazującymi wysokie stężenie leku w tkankach. Kinetyka amfoterycyny B w kompleksie lipidowym ma przebieg liniowy, a pole pod krzywą AUC wzrasta proporcjonalnie do dawki.

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

Amfoterycyna B w kompleksach lipidowych

Szczegóły dotyczące dystrybucji w tkankach i metabolizmu amfoterycyny B w postaci kompleksu lipidowego u człowieka oraz mechanizmy zmniejszonej toksyczności tej postaci leku nie są do końca zrozumiałe. Następujące dane uzyskano w czasie sekcji pacjenta, u którego przeprowadzono transplantację serca i który otrzymał produkt Abelcet w dawce 5,3 mg/kg mc. przez 3 kolejne dni bezpośrednio przed zgonem:

Narząd	Stężenie produktu Abelcet w tkankach, wyrażone jako stężenie amfoterycyny B [mg/kg mc.]
Śledziona	290,0
Płuco	222,0
Wątroba	196,0
Nerka	6,9
Węzły chłonne	7,6
Serce	5,0
Mózg	1,6

Wskazanie

Produkt Abelcet jest zalecany w leczeniu ciężkiej inwazyjnej kandydozy.

Abelcet jest również wskazany jako lek drugiego rzutu w leczeniu ciężkich grzybic układowych u pacjentów nie reagujących na amfoterycynę B w postaci niezwiązanej lub inne leki przeciwgrzybicze o działaniu ogólnym, u pacjentów z niewydolnością nerek lub z innymi przeciwwskazaniami do stosowania amfoterycyny B w postaci niezwiązanej oraz u pacjentów, u których stwierdzono uszkodzenie nerek wywołane przez amfoterycynę B. Abelcet jest zalecany jako lek drugiego rzutu w inwazyjnej postaci aspergilozy, kryptokokowym zapaleniu opon mózgowych oraz rozlanej kryptokokozy u pacjentów z HIV, fuzariozie oraz kokcydiodomikozie, zygomikozie i blastomikozie.

Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie***Dorośli***

W leczeniu ciężkich grzybic układowych zwykle zaleca się podawanie 5,0 mg/kg masy ciała przez co najmniej 14 dni. Abelcet należy podawać w postaci infuzji dożylną z szybkością 2,5 mg/kg mc./godzinę.

Produkt Abelcet był podawany przez okres 28 miesięcy, w dawce skumulowanej 73,6 g bez istotnej toksyczności.

Pacjenci z cukrzycą

Abelcet może być podawany pacjentom z cukrzycą.

Dzieci i młodzież

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

Amfoterycyna B w kompleksach lipidowych

W leczeniu grzybic układowych u dzieci (w wieku od 1 miesiąca do 16 lat) Abelcet jest skuteczny w dawkach porównywalnych do dawek zalecanych dla dorosłych, proporcjonalnych do masy ciała pacjenta. Działania niepożądane obserwowane u dzieci są podobne do występujących u dorosłych.

Nie ma dostatecznych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa produktu u dzieci w wieku poniżej 1 miesiąca.

Nie ma dostępnych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa produktu Abelcet u wcześniaków chorych na grzybicę wywołane gatunkami rodzaju *Aspergillus*.

Pacjenci w podeszłym wieku

U osób w podeszłym wieku nie ma konieczności zmiany dawkowania produktu. Abelcet stosuje się w dawkach proporcjonalnych do masy ciała pacjenta.

Pacjenci z chorobami nerek lub wątroby

Nie ma konieczności zmiany dawkowania u pacjentów z chorobami nerek lub wątroby.

Pacjenci z neutropenią

Abelcet może być stosowany do leczenia grzybic układowych u pacjentów z ciężką postacią neutropenii, będącej skutkiem chorób nowotworowych układu krwiotwórczego lub stosowania leków cytotoksycznych i immunosupresyjnych.

Sposób podawania

Produkt Abelcet jest jałową, apirogenną zawiesiną, przeznaczoną tylko do infuzji dożylnych; przed podaniem zawiesinę należy rozcieńczyć.

Stosując Abelcet po raz pierwszy, zaleca się podanie dawki testowej bezpośrednio przed pierwszą infuzją. Pierwszą dawkę 1,0 mg należy przygotować zgodnie z instrukcją i podać w infuzji trwającej ok. 15 minut. Po podaniu takiej dawki należy zakończyć infuzję i uważnie obserwować pacjenta przez 30 minut. Jeżeli nie występują objawy nadwrażliwości, infuzję można kontynuować.

Podobnie jak w przypadku innych produktów zawierających amfoterycynę B, w czasie podawania leku po raz pierwszy należy dysponować aparaturą do resuscytacji na wypadek wystąpienia reakcji rzekomoanafilaktycznej.

W czasie infuzji dożylnych produktu Abelcet można stosować filtr typu „in-line” o średniej średnicy porów w filtrze nie mniejszej niż 5 mikronów.

Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, chyba że w opinii lekarza korzyści ze stosowania leku przeważają ryzyko wiążące się z nadwrażliwością.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Reakcje nadwrażliwości związane z infuzją

Reakcje związane z infuzją (takie jak dreszcze i gorączka) odnotowane po podaniu produktu Abelcet były zazwyczaj lekkie lub umiarkowane i występowały głównie w czasie pierwszych dwóch dni podawania. Tolerancję leku można zwiększyć poprzez zastosowanie przed infuzją leków przeciwgorączkowych (np. paracetamol).

Układowe zakażenia grzybicze

Produktu nie należy stosować w leczeniu pospolitych lub powierzchownych zakażeń grzybiczych bez objawów klinicznych, rozpoznanych jedynie na podstawie pozytywnych testów skórnych lub serologicznych.

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

Amfoterycyna B w kompleksach lipidowych

Pacjenci z niewydolnością nerek

Ze względu na potencjalną nefrotoksyczność leku, u pacjentów z chorobami nerek w wywiadzie należy kontrolować czynność nerek przed rozpoczęciem leczenia i co najmniej raz w tygodniu podczas leczenia. Abelcet można podawać pacjentom podczas dializy lub hemofiltracji. Należy regularnie kontrolować stężenia potasu i magnezu w surowicy.

Pacjenci z niewydolnością wątroby

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby powstałymi na skutek zakażenia, osoby z procesem odrzucania przeszczepu oraz z innymi chorobami wątroby lub leczeni równocześnie lekami hepatotoksycznymi byli skutecznie leczeni produktem Abelcet. Zwiększone stężenie bilirubiny lub aktywności fosfatazy alkalicznej czy aminotransferaz u pacjentów leczonych produktem Abelcet stwierdzono tylko wówczas, gdy występowały u nich inne czynniki wpływające na czynność wątroby takie, jak: zakażenia, hiperalimentacja, jednoczesne stosowanie leków hepatotoksycznych lub proces odrzucania przeszczepu.

Produkt leczniczy zawiera sód

Produkt leczniczy zawiera 3,6 mg sodu w 1 ml, czyli 72 mg sodu w 20 ml (w jednej fiołce) co odpowiada 3,6 % zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Ze względu na zawartość sodu, produkt należy stosować ostrożnie u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie, np. u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, niewydolnością nerek, zespołem nerczycowym.

Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji

10.3.1 Obecny sposób finansowania komparatora

Terapia amfoterycyną B nie jest obecnie objęta finansowaniem w Polsce we wnioskowanym, ani w innym wskazaniu (MZ 20/08/2021). W leczeniu szpitalnym leczenie amfoterycyną B w kompleksach lipidowych może być rozliczane przez świadczeniodawców w ramach systemu JGP (w ramach różnych grup, odpowiednio do rozpoznania stanowiącego chorobę podstawową pacjenta).

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

10.4 Status refundacyjny leków zalecanych wytycznymi praktyki klinicznej w populacji docelowej

Tabela 34. Status refundacyjny leków zalecanych wytycznymi praktyki klinicznej w populacji docelowej (MZ 20/08/2021).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wartość limitu finansowania [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]
Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym											
Posaconazolium	Posaconazole AHCL, zawiesina doustna, 40 mg/ml	105 ml	112.0. Leki przeciwgrzybicze do stosowania ogólnego - pochodne triazolu - posaconazol	648,00	680,40	709,91	709,91	Zapobieganie inwazyjnym zakażeniom grzybiczym u pacjentów po przeszczepieniu szpiku (HSCT), którzy otrzymują duże dawki leków immunosupresyjnych z powodu choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi i u których jest duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych	<1> zespół mielodysplastyczny (MDS) u dzieci poniżej 18 roku życia przygotowywanych do przeszczepienia komórek krwiotwórczych; stan po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych u dzieci poniżej 18 roku życia - wtórna profilaktyka przeciwgrzybicza, ukierunkowana na wcześniej występujące zakażenia grzybicze, do czasu stabilnego wszczepienia i zakończenia leczenia immunosupresyjnego; <2> przewlekła choroba ziarniniakowa charakteryzująca się wysoką częstością grzybiczych zakażeń narządowych; ostra białaczka limfoblastyczna u dzieci do 18 roku życia - wtórna profilaktyka przeciwgrzybicza, ukierunkowana na wcześniej występujące zakażenia grzybicze - do czasu zakończenia chemioterapii; chłoniaki złośliwe u dzieci do 18 roku życia - wtórna profilaktyka przeciwgrzybicza, ukierunkowana na wcześniej występujące zakażenia grzybicze - do czasu zakończenia chemioterapii; nowotwory łitte u dzieci do 18 roku życia - wtórna	ryczałt	3,20

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

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wartość limitu finansowania [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]
Posaconazolium	Posaconazole Glenmark, zawiesina doustna, 40 mg/ml	105 ml	112.0, Leki przeciwgrzybicze do stosowania ogólnego - pochodne triazolu - posaconazol	734,40	771,12	800,63	709,91	Zapobieganie inwazyjnym zakażeniom grzybiczym u pacjentów po przeszczepieniu szpiku (HSCT), którzy otrzymują duże dawki leków immunosupresyjnych z powodu choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi i u których jest duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych	profilaktyka przeciwgrzybicza, ukierunkowana na wcześniej występujące zakażenia grzybicze - do czasu zakończenia chemioterapii <1> zespół mielodysplastyczny (MDS) u dzieci poniżej 18 roku życia przygotowywanych do przeszczepienia komórek krwiotwórczych; stan po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych u dzieci poniżej 18 roku życia - wtórna profilaktyka przeciwgrzybicza, ukierunkowana na wcześniej występujące zakażenia grzybicze, do czasu stabilnego wszczepienia i zakończenia leczenia immunosupresyjnego; <2> przewlekła choroba ziarniniakowa charakteryzująca się wysoką częstością grzybiczych zakażeń narządowych; ostra białaczka limfoblastyczna u dzieci do 18 roku życia - wtórna profilaktyka przeciwgrzybicza, ukierunkowana na wcześniej występujące zakażenia grzybicze - do czasu zakończenia chemioterapii; chłoniaki złośliwe u dzieci do 18 roku życia - wtórna profilaktyka przeciwgrzybicza, ukierunkowana na wcześniej występujące zakażenia grzybicze - do czasu zakończenia chemioterapii; nowotwory łagodne u dzieci do 18 roku życia - wtórna profilaktyka przeciwgrzybicza, ukierunkowana na wcześniej występujące	ryczałt	93,92

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

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wartość limitu finansowania [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]
Posaconazolium	Posaconazole Sandoz, zawiesina doustna, 40 mg/ml	105 ml	112.0, Leki przeciwgrzybicze do stosowania ogólnego - pochodne triazolu - posaconazol	907,20	952,56	982,04	708,75	Zapobieganie inwazyjnym zakażeniom grzybiczym u pacjentów po przeszczepieniu szpiku (HSCT), którzy otrzymują duże dawki leków immunosupresyjnych z powodu choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi i u których jest duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych	zakażenia grzybicze - do czasu zakończenia chemioterapii <1> zespół mielodysplastyczny (MDS) u dzieci poniżej 18 roku życia przygotowywanych do przeszczepienia komórek krwiotwórczych; stan po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych u dzieci poniżej 18 roku życia - wtórna profilaktyka przeciwgrzybicza, ukierunkowana na wcześniej występujące zakażenia grzybicze, do czasu stabilnego wszczepienia i zakończenia leczenia immunosupresyjnego; <2> przewlekła choroba ziarniniakowa charakteryzująca się wysoką częstością grzybiczych zakażeń narządowych; ostra białaczka limfoblastyczna u dzieci do 18 roku życia - wtórna profilaktyka przeciwgrzybicza, ukierunkowana na wcześniej występujące zakażenia grzybicze - do czasu zakończenia chemioterapii; chłoniaki złośliwe u dzieci do 18 roku życia - wtórna profilaktyka przeciwgrzybicza, ukierunkowana na wcześniej występujące zakażenia grzybicze - do czasu zakończenia chemioterapii; nowotwory łitte u dzieci do 18 roku życia - wtórna profilaktyka przeciwgrzybicza, ukierunkowana na wcześniej występujące zakażenia grzybicze - do czasu zakończenia chemioterapii	ryczałt	276,49

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

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wartość limitu finansowania [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]
Posaconazolium	Posaconazole Mylan, zawiesina doustna, 40 mg/ml	105 ml	112.0, Leki przeciwgrzybicze do stosowania ogólnego - pochodne triazolu - posaconazol	648,00	680,40	709,91	709,91	Zapobieganie inwazyjnym zakażeniom grzybiczym u pacjentów po przeszczepieniu szpiku (HSCT), którzy otrzymują duże dawki leków immunosupresyjnych z powodu choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi i u których jest duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych	<1> zespół mielodysplastyczny (MDS) u dzieci poniżej 18 roku życia przygotowywanych do przeszczepienia komórek krwiotwórczych; stan po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych u dzieci poniżej 18 roku życia - wtórna profilaktyka przeciwgrzybicza, ukierunkowana na wcześniej występujące zakażenia grzybicze, do czasu stabilnego wszczepienia i zakończenia leczenia immunosupresyjnego; <2> przewlekła choroba ziarniniakowa charakteryzująca się wysoką częstością grzybiczych zakażeń narządowych; ostro białaczka limfoblastyczna u dzieci do 18 roku życia - wtórna profilaktyka przeciwgrzybicza, ukierunkowana na wcześniej występujące zakażenia grzybicze - do czasu zakończenia chemioterapii; chłoniaki złośliwe u dzieci do 18 roku życia - wtórna profilaktyka przeciwgrzybicza, ukierunkowana na wcześniej występujące zakażenia grzybicze - do czasu zakończenia chemioterapii; nowotwory łagodne u dzieci do 18 roku życia - wtórna profilaktyka przeciwgrzybicza, ukierunkowana na wcześniej występujące zakażenia grzybicze - do czasu zakończenia chemioterapii	ryczałt	3,20
Posaconazolium	Posaconazole Sandoz,	105 ml	112.0, Leki przeciwgrzybicze do stosowania	907,20	952,56	982,04	709,91	Zapobieganie inwazyjnym zakażeniom grzybiczym u pacjentów po	<1> zespół mielodysplastyczny (MDS) u dzieci poniżej 18 roku życia przygotowywanych do	ryczałt	275,36

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

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wartość limitu finansowania [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]
	zawiesina doustna, 40 mg/ml		ogólnego - pochodne triazolu - posaconazol					przeszczepieniu szpiku (HSCT), którzy otrzymują duże dawki leków immunosupresyjnych z powodu choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi i u których jest duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych	przeszczepienia komórek krwiotwórczych; stan po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych u dzieci poniżej 18 roku życia - wtórna profilaktyka przeciwgrzybicza, ukierunkowana na wcześniej występujące zakażenia grzybicze, do czasu stabilnego wszczepienia i zakończenia leczenia immunosupresyjnego; <2> przewlekła choroba ziarniniakowa charakteryzująca się wysoką częstością grzybiczych zakażeń narządowych; ostra białaczka limfoblastyczna u dzieci do 18 roku życia - wtórna profilaktyka przeciwgrzybicza, ukierunkowana na wcześniej występujące zakażenia grzybicze - do czasu zakończenia chemioterapii; chłoniaki złośliwe u dzieci do 18 roku życia - wtórna profilaktyka przeciwgrzybicza, ukierunkowana na wcześniej występujące zakażenia grzybicze - do czasu zakończenia chemioterapii; nowotwory łagodne u dzieci do 18 roku życia - wtórna profilaktyka przeciwgrzybicza, ukierunkowana na wcześniej występujące zakażenia grzybicze - do czasu zakończenia chemioterapii		
Posaconazolium	Posaconazole Stada, zawiesina doustna, 40 mg/ml	105 ml	112.0, Leki przeciwgrzybicze do stosowania ogólnego - pochodne triazolu - posaconazol	646,92	679,27	708,78	708,78	Zapobieganie inwazyjnym zakażeniom grzybiczym u pacjentów po przeszczepieniu szpiku (HSCT), którzy otrzymują duże dawki leków immunosupresyjnych z powodu choroby	<1> zespół mielodysplastyczny (MDS) u dzieci poniżej 18 roku życia przygotowywanych do przeszczepienia komórek krwiotwórczych; stan po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych u dzieci poniżej 18 roku życia - wtórna	ryczałt	3,20

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

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wartość limitu finansowania [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]
								przeszczep przeciwko gospodarzowi i u których jest duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych	profilaktyka przeciwgrzybicza, ukierunkowana na wcześniej występujące zakażenia grzybicze, do czasu stabilnego wszczepienia i zakończenia leczenia immunosupresyjnego; <2> przewlekła choroba ziarniniakowa charakteryzująca się wysoką częstością grzybiczych zakażeń narządowych; ostra białaczka limfoblastyczna u dzieci do 18 roku życia - wtórna profilaktyka przeciwgrzybicza, ukierunkowana na wcześniej występujące zakażenia grzybicze - do czasu zakończenia chemioterapii; chłoniaki złośliwe u dzieci do 18 roku życia - wtórna profilaktyka przeciwgrzybicza, ukierunkowana na wcześniej występujące zakażenia grzybicze - do czasu zakończenia chemioterapii; nowotwory łagodne u dzieci do 18 roku życia - wtórna profilaktyka przeciwgrzybicza, ukierunkowana na wcześniej występujące zakażenia grzybicze - do czasu zakończenia chemioterapii		
Posaconazolium	Posaconazole Teva, zawiesina doustna, 40 mg/ml	105 ml	112.0, Leki przeciwgrzybicze do stosowania ogólnego - pochodne triazolu - posaconazol	680,40	714,42	743,93	709,91	Zapobieganie inwazyjnym zakażeniom grzybiczym u pacjentów po przeszczepieniu szpiku (HSCT), którzy otrzymują duże dawki leków immunosupresyjnych z powodu choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi i u których jest duże	<1> zespół mielodysplastyczny (MDS) u dzieci poniżej 18 roku życia przygotowywanych do przeszczepienia komórek krwiotwórczych; stan po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych u dzieci poniżej 18 roku życia - wtórna profilaktyka przeciwgrzybicza, ukierunkowana na wcześniej występujące zakażenia grzybicze, do czasu stabilnego wszczepienia i zakończenia	ryczałt	37,22

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

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wartość limitu finansowania [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]
								ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych	leczenia immunosupresyjnego; <2> przewlekła choroba ziarniniakowa charakteryzująca się wysoką częstością grzybiczych zakażeń narządowych; ostra białaczka limfoblastyczna u dzieci do 18 roku życia - wtórna profilaktyka przeciwgrzybicza, ukierunkowana na wcześniej występujące zakażenia grzybicze - do czasu zakończenia chemioterapii; chłoniaki złośliwe u dzieci do 18 roku życia - wtórna profilaktyka przeciwgrzybicza, ukierunkowana na wcześniej występujące zakażenia grzybicze - do czasu zakończenia chemioterapii; nowotwory łagodne u dzieci do 18 roku życia - wtórna profilaktyka przeciwgrzybicza, ukierunkowana na wcześniej występujące zakażenia grzybicze - do czasu zakończenia chemioterapii		
Voriconazolum	Voriconazol Polpharma, tabl. powł., 200 mg	20 szt.	112.1, Leki przeciwgrzybicze do stosowania ogólnego – pochodne triazolu – worykonazol	135,79	142,58	157,32	136,19	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji*	profilaktyka inwazyjnych zakażeń grzybiczych u pacjentów wysokiego ryzyka z zespołami przebiegającymi z niedoborami odporności	ryczałt	24,33
Voriconazolum	Voriconazole Accord, tabl. powł., 200 mg	30 szt.	112.1, Leki przeciwgrzybicze do stosowania ogólnego – pochodne triazolu – worykonazol	178,20	187,11	204,29	204,29	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji*	profilaktyka inwazyjnych zakażeń grzybiczych u pacjentów wysokiego ryzyka z zespołami przebiegającymi z niedoborami odporności	ryczałt	3,20
Voriconazolum	Voriconazole Mylan, tabl. powł., 200 mg	20 szt.	112.1, Leki przeciwgrzybicze do stosowania ogólnego – pochodne triazolu – worykonazol	130,90	137,45	152,19	136,19	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	profilaktyka inwazyjnych zakażeń grzybiczych u pacjentów wysokiego ryzyka z zespołami przebiegającymi z niedoborami odporności	ryczałt	19,20

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

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wartość limitu finansowania [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]
Leki stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym											
Posaconazolum	Noxafil, zawiesina doustna, 40 mg/ml	105 ml	1125.0, Leki p-grzybicze - pochodne triazolu - posaconazol	2503,09	2628,24	-	679,27	<1>C.0.14.a.; <2>C.0.14.b.; <3>C.0.14.c.	-	bezpłatny	0
Posaconazolum	Posaconazole AHCL, zawiesina doustna, 40 mg/ml	105 ml	1125.0, Leki p-grzybicze - pochodne triazolu - posaconazol	648,00	680,40	-	679,27	<1>C.0.14.a.; <2>C.0.14.b.; <3>C.0.14.c.	-	bezpłatny	0
Posaconazolum	Posaconazole Glenmark, zawiesina doustna, 40 mg/ml	105 ml	1125.0, Leki p-grzybicze - pochodne triazolu - posaconazol	734,40	771,12	-	679,27	<1>C.0.14.a.; <2>C.0.14.b.; <3>C.0.14.c.	-	bezpłatny	0
Posaconazolum	Posaconazole Mylan, zawiesina doustna, 40 mg/ml	105 ml	1125.0, Leki p-grzybicze - pochodne triazolu - posaconazol	648,00	680,40	-	679,27	<1>C.0.14.a.; <2>C.0.14.b.; <3>C.0.14.c.	-	bezpłatny	0
Posaconazolum	Posaconazole Sandoz, zawiesina doustna, 40 mg/ml	105 ml	1125.0, Leki p-grzybicze - pochodne triazolu - posaconazol	907,20	952,56	-	679,27	<1>C.0.14.a.; <2>C.0.14.b.; <3>C.0.14.c.	-	bezpłatny	0
Posaconazolum	Posaconazole Stada, zawiesina doustna, 40 mg/ml	105 ml	1125.0, Leki p-grzybicze - pochodne triazolu - posaconazol	646,92	679,27	-	679,27	<1>C.0.14.a.; <2>C.0.14.b.; <3>C.0.14.c.	-	bezpłatny	0
Posaconazolum	Posaconazole Teva, zawiesina doustna, 40 mg/ml	105 ml	1125.0, Leki p-grzybicze - pochodne triazolu - posaconazol	680,40	714,42	-	680,40	<1>C.0.14.a.; <2>C.0.14.b.; <3>C.0.14.c.	-	bezpłatny	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

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wartość limitu finansowania [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]
Voriconazolum	Voriconazol Pol-pharma, tabl. powł., 200 mg	20 szt.	1125.1 , Leki p-grzybicze - pochodne triazolu - worykonazol	135,79	142,58	–	124,74	C.0.15.	–	bezpłatny	0
Voriconazolum	Voriconazole Accord, tabl. powł., 200 mg	30 szt.	1125.1 , Leki p-grzybicze - pochodne triazolu - worykonazol	178,20	187,11	–	187,11	C.0.15.	–	bezpłatny	0
Voriconazolum	Voriconazole Mylan, tabl. powł., 200 mg	20 szt.	1125.1 , Leki p-grzybicze - pochodne triazolu - worykonazol	130,90	137,45	–	124,74	C.0.15.	–	bezpłatny	0

C.0.15. – we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji*;

C.0.14.a. zapobieganie inwazyjnym zakażeniom grzybiczym u pacjentów z ostrą białaczką szpikową lub zespołem mielodysplastycznym otrzymujących chemioterapię mogącą powodować długotrwałą neutropenię i u których jest duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych;

C.0.14.b. ostra białaczka limfoblastyczna wysokiego ryzyka u dzieci poniżej 18 roku życia; nawrót ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci poniżej 18 roku życia; nawrót ostrej białaczki szpikowej u dzieci poniżej 18 roku życia;

C.0.14.c. ostra białaczka limfoblastyczna standardowego lub pośredniego ryzyka - u dzieci do 18 roku życia: otrzymujących chemioterapię mogącą powodować długotrwałą neutropenię i u których jest duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych lub wtórna profilaktyka przeciwgrzybicza, ukierunkowana na wcześniej występujące zakażenia grzybicze - do czasu zakończenia chemioterapii; chłoniaki złośliwe - u dzieci do 18 roku życia: otrzymujących chemioterapię mogącą powodować długotrwałą neutropenię i u których jest duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych lub wtórna profilaktyka przeciwgrzybicza, ukierunkowana na wcześniej występujące zakażenia grzybicze - do czasu zakończenia chemioterapii; nowotwory lite - u dzieci do 18 roku życia: otrzymujących chemioterapię mogącą powodować długotrwałą neutropenię i u których jest duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych lub wtórna profilaktyka przeciwgrzybicza, ukierunkowana na wcześniej występujące zakażenia grzybicze - do czasu zakończenia chemioterapii;

* Wskazania zarejestrowane worykonazolu w postaci tabletek: „Voriconazole Accord, lek przeciwgrzybiczy o szerokim spektrum działania z grupy triazoli jest wskazany do stosowania u pacjentów dorosłych i dzieci w wieku od 2lat w: Leczeniu inwazyjnej aspergilozy; Leczeniu kandydemii u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii; Leczeniu ciężkich, opornych na flukonazol zakażeń inwazyjnych *Candida* (w tym *C. krusei*); Leczeniu ciężkich zakażeń grzybiczych wywołanych przez *Scedosporium* spp. i *Fusarium* spp; Voriconazole Accord należy stosować przede wszystkim u pacjentów z postępującymi, mogącymi zagrażać życiu zakażeniami; Profilaktyce inwazyjnych zakażeń grzybiczych u pacjentów wysokiego ryzyka po allogenicznym przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych (HSCT, ang. *Hematopoietic Stem Cell Transplantation*)” (ChPL Voriconazole Accord 2020);

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

10.5 Wkład autorów w opracowanie raportu

Autor	Udział w opracowaniu analizy
[REDAKCYJA]	redakcja naukowa, bieżące konsultacje, projekt metodologiczny, dobór komparatorów, dobór punktów końcowych, zakres analizy klinicznej
[REDAKCYJA]	wpływ choroby na jakość życia, niezaspokojone potrzeby, definicja populacji docelowej, opis ocenianej interwencji, rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji, dobór komparatorów, dobór punktów końcowych, zakres analizy klinicznej, załączniki
[REDAKCYJA]	opis problemu zdrowotnego, opracowanie wytycznych praktyki klinicznej, załączniki
[REDAKCYJA]	aktualizacja analizy problemu decyzyjnego
[REDAKCYJA]	liczebność populacji docelowej, zakres analizy ekonomicznej i analizy wpływu na system ochrony zdrowia
[REDAKCYJA]	projekt metodologiczny, dobór komparatorów, kontakt ze Zleceniodawcą

Spis Tabel

Tabela 1. Kryteria rozpoznania inwazyjnej choroby grzybiczej zgodnie z kryteriami EORTC/MSG (<i>Gil 2020</i>).	18
Tabela 2. Mechanizm działania poszczególnych leków przeciwgrzybiczych (<i>Dzierżanowska-Fangrat 2015</i>).	20
Tabela 3. Klasyfikacja ICD-10 inwazyjnej aspergilozy (<i>ICD-10 2019</i>).	20
Tabela 4. Klasyfikacja ICD-11 inwazyjnej aspergilozy (<i>ICD-11 2021</i>).	21
Tabela 5. Czynniki ryzyka IA charakterystyczne dla pacjentów z poszczególnymi schorzeniami (<i>Kauffman 2019</i>).	23
Tabela 6. Charakterystyka najczęściej występujących objawów inwazyjnej aspergilozy (<i>Kauffman 2019</i>).	26
Tabela 7. Zachorowalność i śmiertelność na IA wśród poszczególnych pacjentów (<i>Maschmeyer 2007</i>).	27
Tabela 8. Absencja chorobowa pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 B44 (<i>ZUS 2021</i>).	28
Tabela 9. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne uprawniające do świadczenia rehabilitacyjnego dla rozpoznania ICD-10: B44 (<i>ZUS 2021</i>).	29
Tabela 10. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne dla celów rentownych spowodowane rozpoznaniem ICD-10 B44 (<i>ZUS 2021</i>).	29
Tabela 11. EQUAL Aspergilosis Score 2018 (<i>Cornely 2018</i>).	32
Tabela 12. Rekomendacje w zakresie terapii I i II linii w oparciu o opracowanie ECIL-5 (<i>Dzierżanowska-Fangrat 2015</i>).	36
Tabela 13. Szczegółowe rekomendacje dotyczące leczenia pierwszego wyboru IA (<i>ESCMID-ECMM-ERS 2018</i>).	42
Tabela 14. Podsumowanie kluczowych zaleceń dotyczących leczenia inwazyjnej aspergilozy.	49
Tabela 15. Diagnostyka dwóch najczęstszych mukormykoz (<i>Cox 2021</i>).	56
Tabela 16. Czynniki przemawiające za rozpoznaniem mukormykozy (<i>Styczyński 2018</i>).	57
Tabela 17. Charakterystyka postaci klinicznych mukormykozy [częstość występowania] (<i>Styczyński 2018</i>).	58
Tabela 18. Absencja chorobowa pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 B46 (<i>ZUS 2021</i>).	61
Tabela 19. Skala EQUAL Mucormycosis 2018.	63
Tabela 20. Podsumowanie rekomendacji dotyczących leczenia mukormykozy w oparciu o opracowanie ECIL-5 (<i>Dzierżanowska-Fangrat 2015</i>).	65
Tabela 21. Podsumowanie zalecanego postępowania w zależności od dostępności preparatów przeciwgrzybiczych (<i>ECMM-MSG-ERC 2019</i>).	68
Tabela 22. Podsumowanie siły rekomendacji i jakości dowodów naukowych dla poszczególnych terapii w zależności od populacji (<i>ECMM-MSG-ERC 2019</i>).	69
Tabela 23. Podsumowanie kluczowych zaleceń dotyczących leczenia mukormykozy.	72
Tabela 24. Podsumowanie leków stosowanych w leczeniu inwazyjnej aspergilozy i mukormykozy wraz z zarejestrowanymi przez EMA wskazaniem.	76
Tabela 25. Status rejestracyjny i refundacyjny innych farmakoterapii zalecanych w leczeniu IA i mukormykozy u dorosłych chorych, stan na dzień 28.09.2021.	79
Tabela 26. Podsumowanie liczebności populacji docelowej.	90

Tabela 27. Opis ocenianej interwencji – charakterystyka produktu leczniczego Cresemba.....	93
Tabela 28. Zagraniczne rekomendacje refundacyjne wydane dla produktu leczniczego Cresemba.....	103
Tabela 29. Podsumowanie wyboru komparatorów.....	106
Tabela 30. Schemat PICOS ustalony dla analizy klinicznej leku Cresemba – przegląd systematyczny badań pierwotnych.....	110
Tabela 31. Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych – stosowane klasyfikacje dowodów naukowych i siły zaleceń, informacje o źródle finansowania oraz konflikcie interesów.....	115
Tabela 32. Opis komparatora – amfoterycyna B w formie lipidowej.....	124
Tabela 33. Opis komparatora – amfoterycyna B w kompleksach lipidowych.....	129
Tabela 34. Status refundacyjny leków zalecanych wytycznymi praktyki klinicznej w populacji docelowej (MZ 20/08/2021).....	134

Piśmiennictwo

- AGIHO-DGHO 2019** Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). 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 Jul;63(7):653-682
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. *Health Technology Assessment*). Wersja 3.0. Dostępne online na stronie: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta-2/>
Data ostatniego dostępu: 28.09.2021 r.
- AOTMiT 2019** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wydział Świadczeń Opieki Zdrowotnej. AmBisome (amphotericinum B) we wskazaniu: grzybica układowa (ICD-10: B37). Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych. Nr: WS.422.1.2019. Data ukończenia: 08.11.2019 r. Dostęp online: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6371-245-2019-zlc>
Data ostatniego dostępu: 28.09.2021 r.
- ASTCT/TIDSIG 2021** Dadwal SS, Hohl TM, Fisher CE, Boeckh M, Papanicolaou G, Carpenter PA, Fisher BT, Slavin MA, Kontoyannis DP. American Society of Transplantation and Cellular Therapy Series, 2: Management and Prevention of Aspergillosis in Hematopoietic Cell Transplantation Recipients. *Transplant Cell Ther*. 2021;27(3):201-211.
- AST-IDCOP 2019** Husain S, Camargo JF. Invasive Aspergillosis in solid-organ transplant recipients: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant*. 2019 Sep;33(9):e13544.
- AWA Voriconazol Polpharma 2015** Analiza weryfikacyjna Agencji do zlecenia 67/2015. Voriconazol Polpharma, viroconazolium, 200 mg, tab.powl.,20 szt., EAN 5909991063177, stosowany w chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń, tj. w leczeniu inwazyjnej aspergilozy, kandydemii u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii, ciężkich, opornych na flukonazol zakażeń inwazyjnych *Candida* (w tym *C. krusei*), ciężkich zakażeń grzybiczych wywołanych przez *Scedosporium spp.* i *Fusarium spp.* Nr.: AOTMiT-OT-4350-16/2015
- AWMSG 2016** All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG). Final Appraisal Recommendation. Advice No: 3616 – December 2016. Isavuconazole (Cresemba®) 100 mg hard capsules, 200 mg powder for concentrate for solution for infusion. Dostępne online: <https://awmsg.nhs.wales/medicines-appraisals-and-guidance/medicines-appraisals/isavuconazole-cresemba/>
Data ostatniego dostępu: 25.05.2021
- BIA Cresemba 2021** Cresemba® (izawukonazol) w leczeniu inwazyjnej aspergilozy oraz mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane. Analiza wpływu na budżet. Aestimo s.c. Kraków, 2021
- Bitar 2014** Bitar, D., Lortholary, O., Le Strat, Y., Nicolau, J., Coignard, B., Tattévin, P., Che, D., & Dromer, F. (2014). Population-Based Analysis of Invasive Fungal Infections, France, 2001–2010. *Emerging Infectious Diseases*, 20(7), 1149–1155. <https://doi.org/10.3201/eid2007.140087>
- Brunet 2020** Brunet K, Rammaert B. Mucormycosis treatment: Recommendations, latest advances, and perspectives. *J Mycol Med*. 2020;30(3):101007.
- CADTH 2019** CADTH COMMON DRUG REVIEW. CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation (Final). ISAVUCONAZOLE (CRESEMBA — AVIR PHARMA INC.). Dostępne online: <https://www.cadth.ca/isavuconazole>
Data ostatniego dostępu: 28.09.2021 r.

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

CADTH 2019a	CADTH COMMON DRUG REVIEW. Clinical Review Report. ISAVUCONAZOLE (CRESEMBA). June 2019.
ChPL Abelcet 2020	Charakterystyka produktu leczniczego Abelcet z dnia 09.12.2020 r. Dostępne online pod adresem: https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public Data ostatniego dostępu: 28.09.2021 r.
ChPL Abelcet 2020	Charakterystyka produktu leczniczego Abelcet z dnia 09.12.2020 r. Dostępne online pod adresem: https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public Data ostatniego dostępu: 28.09.2021 r.
ChPL AmBisome liposomal 2020	Charakterystyka produktu leczniczego AmBisome liposomal z dnia 15.01.2020 r. Dostępne online pod adresem: https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public Data ostatniego dostępu: 28.09.2021 r.
ChPL Caspofungin Adamed 2020	Charakterystyka produktu leczniczego Caspofungin Adamed z dnia 13.08.2020 r. Dostępne online pod adresem: https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public Data ostatniego dostępu: 28.09.2021 r.
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: 28.09.2021 r.
ChPL Ecalta 2020	Charakterystyka produktu leczniczego Ecalta - EMEA/H/C/000788 - II/0040 z dnia 31.07.2020 r. Dostępne online pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ecalta Data ostatniego dostępu: 28.09.2021 r.
ChPL Fungizone 2019	Charakterystyka produktu leczniczego Fungizone z dnia 27.03.2019 r. Dostępne online pod adresem: https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public Data ostatniego dostępu: 28.09.2021 r.
ChPL Ipozumax 2019	Charakterystyka produktu leczniczego Ipozumax z dnia 26.03.2019 r. Dostępne online pod adresem: https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public Data ostatniego dostępu: 28.09.2021 r.
ChPL Mycamine 2020	Charakterystyka produktu leczniczego Mycamine - EMEA/H/C/000734 - IA/0042 z dnia 14.04.2020 r. Dostępne online pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/mycamine Data ostatniego dostępu: 28.09.2021 r.
ChPL Noxafil 2021	Charakterystyka produktu leczniczego Noxafil - EMEA/H/C/000610 - IAIN/0064 z dnia 26.02.2021 r. Dostępne online pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/noxafil Data ostatniego dostępu: 28.09.2021 r.
ChPL Vfend 2021	Charakterystyka produktu leczniczego Vfend - EMEA/H/C/000387 - WS/1939b z dnia 20.04.2021 r. Dostępne online pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vfend Data ostatniego dostępu: 28.09.2021 r.
ChPL Voriconazole Accord 2020	Charakterystyka produktu leczniczego Voriconazole Accord 50 mg tabletki powlekane, Voriconazole Accord 200 mg tabletki powlekane. Ostatnia aktualizacja w dniu 22.07.2020. Dostęp online: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/voriconazole-accord Data ostatniego dostępu: 28.09.2021 r.

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

- Cornely 2018** Cornely OA, Koehler P, Arenz D, Mellingshoff SC. EQUAL Aspergillus Score 2018: An ECMM score derived from current Guidelines to measure QUALity of the clinical management of invasive pulmonary aspergillosis. *Mycoses*. 2018 Nov;61(11):833-836.
- Cox 2021** Cox GM, Kauffman CA, Bond S. Mucormycosis (zygomycosis). *Woters Kluwer, UpToDate*. This topic last updated: Jan 04, 2021.
Dostępne online pod adresem: https://www.uptodate.com/contents/mucormycosis-zygomycosis?search=mucormycosis-&source=search_result&selectedTitle=1~64&usage_type=default&display_rank=1
Data ostatniego dostępu: 28.09.2021 r.
- Danion 2019** Danion F, Rouzaud C, Duréault A, Poirée S, Bougnoux ME, Alanio A, Lanternier F, Lortholary O. Why are so many cases of invasive aspergillosis missed? *Med Mycol*. 2019;57(Supplement_2):S94-S103.
- Donnelly 2020** Donnelly JP, Chen SC, Kauffman CA, Steinbach WJ, Baddley JW, Verweij PE, Clancy CJ, Wingard JR, Lockhart SR, Groll AH, Sorrell TC, Bassetti M, Akan H, Alexander BD, Andes D, Azoulay E, Bialek R, Bradsher RW, Bretagne S, Calandra T, Caliendo AM, Castagnola E, Cruciani M, Cuenca-Estrella M, Decker CF, Desai SR, Fisher B, Harrison T, Heussel CP, Jensen HE, Kibbler CC, Kontoyiannis DP, Kullberg BJ, Lagrou K, Lamoth F, Lehrnbecher T, Loeffler J, Lortholary O, Maertens J, Marchetti O, Marr KA, Masur H, Meis JF, Morrissey CO, Nucci M, Ostrosky-Zeichner L, Pagano L, Patterson TF, Perfect JR, Racil Z, Roilides E, Ruhnke M, Prokop CS, Shoham S, Slavin MA, Stevens DA, Thompson GR, Vazquez JA, Viscoli C, Walsh TJ, Warris A, Wheat LJ, White PL, Zaoutis TE, Pappas PG. Revision and Update of the Consensus Definitions of Invasive Fungal Disease From the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Clin Infect Dis*. 2020;71(6):1367-1376.
- Dzierżanowska 2015** Dzierżanowska D, Gil L, Jakubas B, Kyrzcz-Krzemień S, Styczyński J. Epidemiologia i diagnostyka mikrobiologiczna inwazyjnej choroby grzybiczej. *Borgis - Postępy Nauk Medycznych* 2015; 6: 403-409.
- Dzierżanowska-Fangrat 2015** Dzierżanowska D, Gil L, Jakubas B, Kyrzcz-Krzemień S, Styczyński J. Rekomendacje terapii inwazyjnej choroby grzybiczej u pacjentów z nowotworami hematologicznymi lub poddawany przeszczepieniu komórek krwiotwórczych. *Postępy Nauk Medycznych* 2015, XXVIII (6): 411-418.
- ECIL 2017** Tissot F, Agrawal S, Pagano L, Petrikos G, Groll AH, Skiada A, Lass-Flörl C, Calandra T, Viscoli C, Herbrecht R. ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients. *Haematologica*. 2017;102(3):433-444.
- ECMM-MSG-ERC 2019** Cornely OA, Alastruey-Izquierdo A, Arenz D, Chen SCA, Dannaoui E, Hochhegger B, Hoenigl M, Jensen HE, Lagrou K, Lewis RE, Mellingshoff SC, Mer M, Pana ZD, Seidel D, Sheppard DC, Wahba R, Akova M, Alanio A, Al-Hatmi AMS, Arikian-Akdagli S, Badali H, Ben-Ami R, Bonifaz A, Bretagne S, Castagnola E, Chayakulkeeree M, Colombo AL, Corzo-León DE, Drgona L, Groll AH, Guinea J, Heussel CP, Ibrahim AS, Kanj SS, Klimko N, Lackner M, Lamoth F, Lanternier F, Lass-Floerl C, Lee DG, Lehrnbecher T, Lmimouni BE, Mares M, Maschmeyer G, Meis JF, Meletiadis J, Morrissey CO, Nucci M, Oladele R, Pagano L, Pasqualotto A, Patel A, Racil Z, Richardson M, Roilides E, Ruhnke M, Seyedmousavi S, Sidharthan N, Singh N, Sinko J, Skiada A, Slavin M, Soman R, Spellberg B, Steinbach W, Tan BH, Ullmann AJ, Vehreschild JJ, Vehreschild MJGT, Walsh TJ, White PL, Wiederhold NP, Zaoutis T, Chakrabarti A; Mucormycosis ECMM MSG Global Guideline Writing Group. Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Lancet Infect Dis*. 2019;19(12):e405-e421.
- ECMM-MSG-ERC 2019** Cornely OA, Alastruey-Izquierdo A, Arenz D, Chen SCA, Dannaoui E, Hochhegger B, Hoenigl M, Jensen HE, Lagrou K, Lewis RE, Mellingshoff SC, Mer M, Pana ZD, Seidel D, Sheppard DC, Wahba

R, Akova M, Alanio A, Al-Hatmi AMS, Arikan-Akdagli S, Badali H, Ben-Ami R, Bonifaz A, Bretagne S, Castagnola E, Chayakulkeeree M, Colombo AL, Corzo-León DE, Drgona L, Groll AH, Guinea J, Heussel CP, Ibrahim AS, Kanj SS, Klimko N, Lackner M, Lamoth F, Lanternier F, Lass-Floerl C, Lee DG, Lehrnbecher T, Lmimouni BE, Mares M, Maschmeyer G, Meis JF, Meletiadis J, Morrissey CO, Nucci M, Oladele R, Pagano L, Pasqualotto A, Patel A, Racil Z, Richardson M, Roilides E, Ruhnke M, Seyedmousavi S, Sidharthan N, Singh N, Sinko J, Skiada A, Slavin M, Soman R, Spellberg B, Steinbach W, Tan BH, Ullmann AJ, Vehreschild JJ, Vehreschild MJGT, Walsh TJ, White PL, Wiederhold NP, Zaoutis T, Chakrabarti A; Mucormycosis ECMM MSG Global Guideline Writing Group. Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Lancet Infect Dis.* 2019;19(12):e405-e421.

EMA 2010 European Medicines Agency (EMA). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the clinical evaluation of antifungal agents for the treatment and prophylaxis of invasive fungal disease. CHMP/EWP/1343/01 Rev. 1, 22 April 2010. Dostęp online: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-evaluation-antifungal-agents-treatment-prophylaxis-invasive-fungal-disease_en.pdf

Data ostatniego dostępu: 28.09.2021 r.

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: 28.09.2021 r.

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: 28.09.2021 r.

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: 28.09.2021 r.

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: 28.09.2021 r.

EPAR Cresemba 2015 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Assessment report Cresemba. EMA/596950/2015. 23 July 2015. Dostęp online: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/cresemba-epar-public-assessment-report_en.pdf

Data ostatniego dostępu: 28.09.2021 r.

ESCMID-ECMM-ERS 2018 Ullmann AJ, Aguado JM, Arikan-Akdagli S, Denning DW, Groll AH, Lagrou K, Lass-Flörl C, Lewis RE, Munoz P, Verweij PE, Warris A, Ader F, Akova M, Arendrup MC, Barnes RA, Beigelman-Aubry C, Blot S, Bouza E, Brüggemann RJM, Buchheidt D, Cadranet J, Castagnola E, Chakrabarti A, Cuenca-Estrella M, Dimopoulos G, Fortun J, Gangneux JP, Garbino J, Heinz WJ, Herbrecht R,

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

- Heussel CP, Kibbler CC, Klimko N, Kullberg BJ, Lange C, Lehrnbecher T, Löffler J, Lortholary O, Maertens J, Marchetti O, Meis JF, Pagano L, Ribaud P, Richardson M, Roilides E, Ruhnke M, Sanguinetti M, Sheppard DC, Sinkó J, Skiada A, Vehreschild MJGT, Viscoli C, Cornely OA. Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. *Clin Microbiol Infect.* 2018;24(Suppl 1):e1-e38.
- Firacative 2020** Firacative C. Invasive Fungal disease in humans: are we aware of the real impact? *Mem Inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Vol.* 115: e200430, 2020.
- G-BA 2016** Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Isavuconazol (Aspergillose, Mukormykose). Isavuconazol. Beschluss vom: 4. Mai 2016. Dostępne online: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/200/#beschluesse>
Data ostatniego dostępu: 28.09.2021 r.
- GEMICOMED-SEIMS/REIPI 2018** Garcia-Vidal C, Alastruey-Izquierdo A, Aguilar-Guisado M, Carratalà J, Castro C, Fernández-Ruiz M, Aguado JM, Fernández JM, Fortún J, Garnacho-Montero J, Gavalda J, Gudiol C, Guinea J, Gómez-López A, Muñoz P, Pemán J, Rovira M, Ruiz-Camps I, Cuenca-Estrella M. Executive summary of clinical practice guideline for the management of invasive diseases caused by Aspergillus: 2018 Update by the GEMICOMED-SEIMC/REIPI. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed).* 2019;37(8):535-541.
- Gil 2020** Gil L, Kałwak K, Piekarska A, Góra-Tybor J, Wierzbowska A, Bieniaszewska M, Hus I, Szczepański T, Giebel S, Lech-Marańda E, Styczyński J. Antifungal management in adults and children with hematological malignancies or undergoing hematopoietic cell transplantation: recommendations of Polish Society of Hematology and Blood Transfusion, Polish Society of Pediatric Oncology and Hematology, and Polish Adult Leukemia Study Group, 2020. *Acta Haematol Pol* 2020;51(2):60-72.
- HAS 2016** Haute Autorité de Santé (HAS). COMMISSION DE LA TRANSPARENCE. Avis 16 mars 2016: isavuconazole. Dostęp online: https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2984151/fr/cresemba
Data ostatniego dostępu: 28.09.2021 r.
- Higgins 2019** Higgins JPT, Green S (red.). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Wersja 6.0 [aktualizacja 2019]. The Cochrane Collaboration, 2019. Dostępne online pod adresem: <https://training.cochrane.org/handbook/current?fbclid=IwAR3dHq7dt1er5xnEBUN-ZISs8W7Oa3v1BWvsSyTODwUmH8mpSmR0lvRqoKu0>.
Data ostatniego dostępu: 28.09.2021 r.
- 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.
- ICD-10 2019** Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób I Problemów Zdrowotnych. Wersja 2019. Dostępne online pod adresem: <https://icd.who.int/browse10/2019/en#/>
Data ostatniego dostępu: 28.09.2021 r.
- ICD-11 2021** ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics (Version: 05/2021). Dostępne online pod adresem: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en>
Data ostatniego dostępu: 28.09.2021 r.
- IDSA 2016** Patterson TF, Thompson GR 3rd, Denning DW, Fishman JA, Hadley S, Herbrecht R, Kontoyiannis DP, Marr KA, Morrison VA, Nguyen MH, Segal BH, Steinbach WJ, Stevens DA, Walsh TJ, Wingard JR, Young JA, Bennett JE. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillo-
sis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2016;63(4):e1-e60.
- IQWiG 2016** Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 360. Isavuconazol – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V. Dossierbewertung. Auftrag: G15-12. Version: 1.0. Stand: 02.02.2016. <https://www.iqwig.de/de/projekte>

- ergebnisse/projekte/gesundheitsoekonomie/g15-12-isavuconazol-bewertung-gemaess-35a-abs-1-satz-10-sgb-v.7134.html
- Jenks 2018** 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. *Drug Des Devel Ther.* 2018 Apr 30;12:1033-1044.
- Kauffman 2019** Kauffman CA, Sexton DJ, Bond S. Epidemiology and clinical manifestations of invasive aspergillosis. *Woters Kluwer, UpToDate.* This topic last updated: Aug 14, 2019.
Dostępne online pod adresem: <https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-clinical-manifestations-of-invasive-aspergillosis>
Data ostatniego dostępu: 28.09.2021 r.
- Kauffman 2019a** Kauffman CA, Sexton DJ, Bond S. Diagnosis of invasive aspergillosis. *Woters Kluwer, UpToDate.* This topic last updated: Jul 09, 2019.
Dostępne online pod adresem: https://www.uptodate.com/contents/diagnosis-of-invasive-aspergillosis?topicRef=2454&source=see_link
Data ostatniego dostępu: 28.09.2021 r.
- KE Cresemba** European Commission. Union Register of medicinal products for human use. Product information: Cresemba. Dostęp online: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1036.htm>
Data ostatniego dostępu: 28.09.2021 r.
- Larkin 2003** Larkin JA., Montero JA., Efficacy and safety of amphotericin B lipid complex for zygomycosis. *Infections in medicine* 2003; 20(4):201-206.
- Maschmeyer 2007** Maschmeyer G, Haas A, Cornely OA. Invasive aspergillosis: epidemiology, diagnosis and management in immunocompromised patients. *Drugs.* 2007;67(11):1567-601.
- MZ 02/04/2012** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- 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.
- MZ 20/08/2021** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2021 r.
- NCCN 1.2021** National Comprehensive Cancer Network. Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections. Version 1.2021-July 2, 2021
- NCPE 2018a** National Centre for Pharmacoeconomics, NCPE Ireland. Isavuconazole (Cresemba®) for the treatment of invasive aspergillosis. Dostęp online: <http://www.ncpe.ie/drugs/isavuconazole-cresemba-for-the-treatment-of-invasive-aspergillosis/>
Data ostatniego dostępu: 28.09.2021 r.
- NCPE 2018b** National Centre for Pharmacoeconomics, NCPE Ireland. Isavuconazole (Cresemba®) for the treatment of mucormycosis. Dostęp online: <http://www.ncpe.ie/drugs/isavuconazole-cresemba-for-the-treatment-of-mucormycosis/>
Data ostatniego dostępu: 28.09.2021 r.

- OP Ambisome 2019** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Opinia nr 102/2019 z dnia 15 listopada 2019 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku AmBisome (amphotericinum B) we wskazaniu: grzybica układowa (ICD-10: B37), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej. Dostęp online: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6371-245-2019-zlc>
Data ostatniego dostępu: 28.09.2021 r.
- ORP Ambisome 2019** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Opinia Rady Przejrzystości nr 369/2019 z dnia 12 listopada 2019 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, AmBisome (amphotericinum B) we wskazaniu: grzybica układowa (ICD-10: B37). Dostęp online: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6371-245-2019-zlc>
Data ostatniego dostępu: 28.09.2021 r.
- Roden 2005** Roden MM, Zaoutis TE, Buchanan WL, Knudsen TA, Sarkisova TA, Schaufele RL, Sein M, Sein T, Chiou CC, Chu JH, Kontoyiannis DP, Walsh TJ. Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported cases. *Clin Infect Dis.* 2005 Sep 1;41(5):634-53.
- Schwartz 2019** Schwartz S, Cornely OA, Hamed K, et al. Isavuconazole for the treatment of patients with invasive fungal diseases involving the central nervous system. *Med Mycol.* 2019:1-8.
- 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 BJ, 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 Sep 1;47(5):674-83.
- Skiada 2011** Skiada A, Pagano L, Groll A, Zimmerli S, Dupont B, Lagrou K, Lass-Flörl C, Bouza E, Klimko N, Gaustad P, Richardson M, Hamal P, Akova M, Meis JF, Rodriguez-Tudela JL, Roilides E, Mitroussia-Ziouva A, Petrikos G; European Confederation of Medical Mycology Working Group on Zygomycosis. Zygomycosis in Europe: analysis of 230 cases accrued by the registry of the European Confederation of Medical Mycology (ECMM) Working Group on Zygomycosis between 2005 and 2007. *Clin Microbiol Infect.* 2011 Dec;17(12):1859-67.
- SMC 2016** Scottish Medicine Consortium (SMC). isavuconazole, 200mg powder for concentrate for solution for infusion and 100mg hard capsules (Cresemba®). SMC No. (1129/16). Dostęp online: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/isavuconazole-cresemba-fullsubmission-112916/>
Data ostatniego dostępu: 28.09.2021 r.
- Styczyński 2018** Styczyński J. Czy to możliwe, że w Polsce nie ma mukormykoz u pacjentów hematologicznych? Propozycja algorytmu postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w kierunku mukormykoz: Skala EQUAL Mucormycosis Score 2018. *Zakażenia XXI wieku* 2018;1(5):223–230
- Styczyński 2020** Styczyński J, Czyżewski K, Frączkiewicz J, Salamonowicz M, Piekarska A, Adamska M, Gałązka P, Mensah-Glanowska P, Drozd-Sokołowska J, Waszczuk-Gajda A, Tomaszewska A, Hałaburda K, Płonowski M, Gryniewicz-Kwiatkowska O, Zalas-Więciek P, Chełmecka-Wiktorczyk L, Irga-Jaworska N, Ociepa T, Tomaszewska R, Gil L. Clinical spectrum and outcome of invasive mucormycosis in children and adults: Polish experience of the decade 2010–2019. *Acta Haematol Pol* 2020;51(3):157-163.
- Xhaard 2012** Xhaard A, Lanternier F, Porcher R, Dannaoui E, Bergeron A, Clement L, Lacroix C, Herbrecht R, Legrand F, Mohty M, Michallet M, Cordonnier C, Malak S, Guyotat D, Couderc LJ, Socié G, Milpied N, Lortholary O, Ribaud P. Mucormycosis after allogeneic haematopoietic stem cell

transplantation: a French Multicentre Cohort Study (2003-2008). Clin Microbiol Infect. 2012;18(10):E396-400.

ZUS 2021

Opracowanie własne na podstawie danych dostępnych w Portalu Statystycznym Zakładu Ubezpieczeń Społecznych. Dostępne online pod adresem: <https://psz.zus.pl/>
Data ostatniego dostępu: 28.09.2021 r..

Żukowska 2020

Żukowska A, Hryniewicz W (red.). Rekomendacje diagnostyki, terapii i profilaktyki antybiotykowej zakażeń w szpitalu – 2020. Materiał przeznaczony dla komitetów terapeutycznych i zespołów ds. antybiotykoterapii. Warszawa 2020.

Dostępne online pod adresem: http://antybiotyki.edu.pl/wp-content/uploads/2021/03/rekomendacje-diagnostyki-terapii_2021.03.02.pdf

Data ostatniego dostępu: 28.09.2021 r.