

Analiza efektywności klinicznej  
worykonazolu (*Voriconazol*  
*Polpharma*<sup>®</sup>) w leczeniu inwazyjnej  
aspergilozy oraz kandydemii  
u pacjentów bez towarzyszącej  
neutropenii

# 1 Spis treści

1	SPIS TREŚCI .....	2
2	INDEKS SKRÓTÓW .....	4
3	STRESZCZENIE .....	7
4	CEL OPRACOWANIA .....	11
5	METODYKA .....	12
5.1	METODYKA DLA OPRACOWAŃ WTÓRNYCH.....	12
5.1.1	Źródła danych .....	12
5.1.2	Etapy selekcji badań.....	12
5.1.3	Kryteria włączenia i wykluczenia.....	13
5.2	METODYKA DLA BADAŃ PIERWOTNYCH .....	14
5.2.1	Źródła danych .....	14
5.3	WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ NIEOPUBLIKOWANYCH .....	15
5.4	ETAPY SELEKCJI BADAŃ.....	15
5.5	KRYTERIA WŁĄCZENIA I WYKLUCZENIA BADAŃ .....	16
5.6	EKSTRAKCYJA DANYCH .....	17
5.7	OCENA WIARYGODNOŚCI .....	17
5.8	METODY ANALIZY I SYNTEZY DANYCH.....	18
5.8.1	Analiza statystyczna.....	18
6	WYNIKI PRZEGLĄDU EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ .....	20
6.1	ZIDENTYFIKOWANE BADANIA .....	20
7	PRZEGLĄD OPRACOWAŃ WTÓRNYCH.....	21
8	ANALIZA GŁÓWNA: WORYKONAZOL W PORÓWNIANIU Z AMFOTERYCYNĄ B W LECZENIU PACJENTÓW Z INWAZYJNĄ ASPERGILOZĄ.....	27
8.1	WYNIKI WYSZUKIWANIA.....	27
8.2	METODYKA BADANIA.....	28
8.3	OCENA WIARYGODNOŚCI .....	31
8.4	POPULACJA .....	31
8.5	INTERWENCJA.....	36
8.6	SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA .....	37
8.6.1	3-miesięczny wskaźnik przeżycia .....	38
8.6.2	Zgony .....	41
8.6.3	Pozytywna odpowiedź na leczenie .....	42
8.6.4	Całkowita odpowiedź na leczenie .....	45
8.6.5	Częściowa odpowiedź na leczenie .....	46
8.6.6	Negatywna odpowiedź na leczenie .....	47
8.6.7	Stabilizacja choroby.....	48
8.6.8	Niepowodzenie leczenia .....	48
8.6.9	Niejednoznaczna odpowiedź na leczenie .....	49
8.7	BEZPIECZEŃSTWO KLINICZNE.....	50
8.7.1	Utrata pacjentów z badania .....	50
8.7.2	Ciężkie działania niepożądane.....	52
8.7.3	Działania niepożądane ogółem.....	53
8.7.4	Zaburzenia widzenia.....	54
8.7.5	Halucynacje lub uczucie splątania.....	55
8.7.6	Gorączka lub dreszcze.....	55
8.7.7	Reakcje skórne .....	56
8.8	PODSUMOWANIE WYNIKÓW ANALIZY GŁÓWNEJ.....	58

9	ANALIZA GŁÓWNA: WORYKONAZOL W PORÓWNIANIU Z AMFOTERYCYNĄ B/FLUKONAZOL W LECZENIU KANDYDEMII U PACJENTÓW BEZ TOWARZYSZĄCEJ NEUTROPENII .....	61
9.1	WYNIKI WYSZUKIWANIA.....	61
9.2	METODYKA BADANIA.....	62
9.3	OCENA WIARYGODNOŚCI .....	65
9.4	POPULACJA .....	65
9.5	INTERWENCJA.....	68
9.6	SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA .....	69
9.6.1	14-tygodniowe przeżycie .....	70
9.6.2	Wskaźnik sukcesu leczenia w 12 tygodniu po zakończeniu terapii (ZT).....	71
9.6.3	Wskaźnik sukcesu leczenia w ostatnim możliwym punkcie czasowym .....	72
9.6.4	Wskaźnik sukcesu leczenia w różnych punktach czasowych .....	73
9.6.5	Wskaźnik niepowodzenia leczenia.....	74
9.6.6	Niepowodzenie leczenia po zakończeniu terapii (ZT) .....	74
9.6.7	Ujemny posiew krwi .....	75
9.7	BEZPIECZEŃSTWO KLINICZNE.....	75
9.7.1	Rezygnacje pacjentów z badania.....	76
9.7.2	Ciężkie działania niepożądane.....	78
9.7.3	Działania niepożądane .....	79
9.8	PODSUMOWANIE WYNIKÓW ANALIZY GŁÓWNEJ.....	81
10	UZUPEŁNIAJĄCA ANALIZA SKUTECZNOŚCI PRAKTYCZNEJ.....	84
11	DODATKOWA OCENA BEZPIECZEŃSTWA .....	87
11.1	DANE NA PODSTAWIE CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO (CHPL) .....	87
11.2	DANE NA TEMAT BEZPIECZEŃSTWA FDA, EMA, URPL.....	91
11.2.1	FDA [27].....	91
11.2.2	EMA [28, 29].....	91
11.2.3	URPL [39].....	92
11.3	DANE POCHODZĄCE Z BADAŃ INNYCH NIŻ RANDOMIZOWANYCH NIEUWZGLĘDNIONYCH W ANALIZIE GŁÓWNEJ .....	92
12	WNIOSKI Z ANALIZY GŁÓWNEJ .....	95
13	WNIOSKI Z DODATKOWEJ OCENY BEZPIECZEŃSTWA .....	97
14	OGRANICZENIA .....	98
15	DYSKUSJA.....	101
16	WKŁAD PRACY .....	101
17	ZAŁĄCZNIKI.....	107
17.1	STRATEGIE WYSZUKIWANIA .....	107
17.2	STRATEGIA WYSZUKIWANIA (BADANIA NIEOPUBLIKOWANE) .....	109
17.3	OCENA WIARYGODNOŚCI BADAŃ .....	110
17.3.1	Ocena wiarygodności dla badań randomizowanych została przedstawiona w skali JADAD.....	110
17.3.2	Ocena wiarygodności dla badań nierandomizowanych [6, 37].....	110
17.4	OCENA ZGODNOŚCI ANALIZY KLINICZNEJ Z ROZPORZĄDZENIEM MZ W SPRAWIE MINIMALNYCH WYMAGAŃ JAKIE MUSZĄ SPEŁNIAĆ ANALIZY UWZGLĘDNIONE WE WNIOSKACH .....	115
17.5	FORMULARZ EKSTRAKCJI DANYCH.....	120
18	LISTA BADAŃ WYKLUCZONYCH .....	121
19	SPIS TABEL .....	126
20	REFERENCJE.....	129

## 2 Indeks skrótów

Skrót	W języku angielskim	W języku polskim
AE	<i>Adverse events</i>	Działania niepożądane
AIDS	<i>Acquired Immunodeficiency Syndrome</i>	Zespół nabytego niedoboru odporności
AKL		Analiza kliniczna
AMFB	<i>Amphotericin b</i>	Amfoterycyna B
AMFB/FLU	<i>Amphotericin B/fluconazole</i>	Amfoterycyna B, a następnie flukonazol
AOTMIT		Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APACHE	<i>Acute Physiology and Chronic Health Evaluation</i>	
APD		Analiza problemu decyzyjnego
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>	Komitet Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi
bd		Brak danych
ChPL		Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	<i>Confidence interval</i>	Przedział ufności
CRD	<i>Center for Reviews and Dissemination</i>	
DCF	<i>Data Collection Form</i>	Arkusz ekstrakcji danych
DRC	<i>Data-review committee</i>	Komitet opracowujący dane
EBM	<i>Evidence based medicine</i>	Medycyna oparta na dowodach
ECIL	<i>European Conference on Infections in Leukaemia</i>	
EMA	<i>European Medicines Agency</i>	Europejska Agencja Leków
EORTC/MSG	<i>European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group</i>	
EPAR	<i>European public assessment reports</i>	
ESCMID	<i>European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases</i>	
FAERS	<i>FDA Adverse Events Reporting System</i>	
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>	

Skrót	W języku angielskim	W języku polskim
FLU	<i>Fluconazole</i>	Flukonazol
GCA	<i>Global Comparative Aspergillosis Study</i>	
GRADE	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>	
GCS	<i>Global Candidemia Study</i>	
GSHQ	<i>German Society of Hematology and Oncology</i>	
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>	
HR	<i>Hazard ratio</i>	Hazard względny
IDSA	<i>Infectious Diseases Society of America</i>	
ITT	<i>Intention-to-treat</i>	
kg		Kilogram
m.c.		Masa ciała
MD	<i>Mean difference</i>	Różnica średnich
mg		Miligram
mITT	<i>Modified intention-to-treat</i>	
msc		Miesiąc
MZ		Ministerstwo Zdrowia
N		Liczba pacjentów
NNT	<i>Number needed to treat</i>	
NNH	<i>Number needed to harm</i>	
OR	<i>Odds-ratio</i>	Iloraz szans
pc		Powierzchnia ciała
PICOS	<i>Population, intervention, comparators, outcomes, study</i>	Populacja, interwencja, komparatory, efekty zdrowotne, typ badania
PRAC	<i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i>	Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>	
Pts.		Pacjenci

Skrót	W języku angielskim	W języku polskim
SD	<i>Standard deviation</i>	Odchylenie standardowe
SOC	<i>System Organ Class</i>	
RB	<i>Relative benefit</i>	Korzyść względna
RCT	<i>Randomized controlled trial</i>	Randomizowane badanie kliniczne
RR	<i>Risk-ratio</i>	Ryzyko względne
r.ż.		Rok życia
tyg.		Tygodni
URPL		Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VOR	Voriconazole	Worykonazol
ww.		Wyżej wymienione
ZT		Zakończenie terapii



### 3 Streszczenie

#### Cel analizy

Celem opracowania jest wykazanie, że zastosowanie worykonazolu podawanego doustnie (*Voriconazol Polpharma*<sup>®</sup>, tabletki powlekane, 200 mg, 20 tabl.):

- w leczeniu inwazyjnej aspergilozy posiada wyższą skuteczność i lepszy profil bezpieczeństwa w porównaniu z amfoterycyną B;
- w leczeniu kandydemii u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii posiada wyższą skuteczność i lepszy profil bezpieczeństwa w porównaniu ze schematem leczenia obejmującym amfoterycynę B, po której podawany jest flukonazol.

#### Źródła danych

Systematyczne wyszukiwanie zostało przeprowadzone w bazach medycznych: *MEDLINE* (przez *PubMed*); *EMBASE*; *Cochrane Library* oraz *CRD*. Sprawdzone również doniesienia ze źródeł takich jak: rejestry badań klinicznych przez *ClinicalTrial.gov*, odniesienia bibliograficznie zawarte w publikacjach dotyczących badań klinicznych, czasopisma medyczne: *Mikologia Lekarska*, *Zakażenia*; *International Journal of Infectious Diseases*, *Clinical Microbiology and Infection*, *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases* oraz strony organizacji zajmujące się tematyką zakażeń grzybiczych: *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID)*, *Infectious Diseases Society of America (IDSA)*, *European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL)*, *German Society of Hematology and Oncology (GSHO)*.

#### Metodyka

Ocenę efektywności klinicznej dokonano zgodnie z wytycznymi AOTMIT [1], jak również zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań [2] oraz w oparciu o wytyczne *Cochrane Collaboration (Cochrane Reviewer's Handbook)* [3].

Ocena zgodności niniejszej analizy klinicznej z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań została przedstawiona w załączniku 17.4.

Do analizy głównej włączano badania randomizowane w schemacie grup równoległych, których wyniki zostały opublikowane w postaci pełnotekstowej. Do uzupełniającej analizy skuteczności klinicznej oraz dodatkowej oceny bezpieczeństwa zostały włączone badania obserwacyjne analizujące >100 pacjentów z inwazyjną aspergilozą lub pacjentów z kandydemią. Dodatkowo uwzględniano dane z następujących źródeł: ChPL, oraz informacje dotyczące stosowania ocenianej interwencji skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, publikowane przez EMA, URPL i FDA.

Ocenę wiarygodności dla RCT wykonano za pomocą skali *JADAD*, natomiast ocena jakości danych dla poszczególnych punktów końcowych została przedstawiona w skali *GRADE*. Analiza statystyczna została dokonana zgodnie z zasadami *EBM (evidence based medicine)*. Badania obserwacyjne z grupą kontrolną zostaną ocenione na podstawie kwestionariusza *NOS* (ang. *The Newcastle-Ottawa Scale*) [6], jeśli będzie możliwa ich ocena za pomocą tego narzędzia. Ocena wiarygodności zidentyfikowanych badań niekomparatywnych zostanie wykonana przy użyciu skali opracowanej przez *Institute of Health Economics* [37]. Ilościowa synteza badań pierwotnych została wykonana w programie *Review Manager 5.2*.

Zidentyfikowano 2 badania kliniczne: *Global Comparative Aspergillosis Study (GCA)* i *Global Candidemia Study (GCS)* spełniające kryteria włączenia do analizy, które stanowiły wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte badania kliniczne, gdzie próba kliniczna GCA bezpośrednio porównuje efektywność kliniczną worykonazolu (VOR) z amfoterycyną B (AMFB) w leczeniu pacjentów z inwazyjną aspergilozą, natomiast badanie kliniczne GCS bezpośrednio porównuje efektywność kliniczną worykonazolu (VOR) ze schematem leczenia obejmującym amfoterycynę B, po której podawano flukonazol (AMFB/FLU) w leczeniu kandydemii u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii. Ocenianą interwencją stanowi worykonazol podawany w postaci doustnej w dawce 200 mg dwa razy na dobę. W obu badaniach worykonazol mógł być podawany zarówno w postaci dożylniej jak i w postaci doustnej. Ze względu na dużą biodostępność doustnej postaci leku (96%), możliwa jest zmiana pomiędzy dożylną, a doustną drogą podania leku, gdy jest to klinicznie wskazane. Okres obserwacji - 12 tyg., liczebność prób oraz analizowane punkty końcowe są wystarczające, aby w pełni wykazać skuteczność ocenianej interwencji.

#### Skuteczność kliniczna: Inwazyjna aspergiloza

W 2008 roku powstały wytyczne EORTC/MSG w których zaproponowano nową klasyfikację aspergilozy. W związku, iż badanie *Herbrecht 2002*, było oparte na klasyfikacji aspergilozy zaproponowanej przez badaczy GCA, autorzy badania postanowili uzupełnić analizę skuteczności klinicznej (wskaźnik 3-miesięcznego przeżycia, pozytywna i negatywna odpowiedź na leczenie) dla worykonazolu wg nowej klasyfikacji definicji aspergilozy przygotowanej przez EORTC/MSG 2008 (*Herbrecht 2015*).

Wyniki całościowej oceny skuteczności klinicznej wykazały, iż worykonazol okazał się istotnie skuteczniejszy w porównaniu z amfoterycyną B (niezależnie od zastosowanej definicji inwazyjnej aspergilozy (definicja wg autorów badania GCA oraz wg wytycznych EORTC/MSG 2008).

- ✓ Worykonazol wykazał korzystny wpływ na zwiększenie szansy przeżycia. Odsetek pacjentów, którzy przeżyli 3-miesięczny okres badania w grupie VOR był znacząco większy (70,8%/73,7%) w odniesieniu do grupy leczonej AMFB (57,9%/59,1%) odpowiednio: wg definicji autorów badania GCA/wg definicji EORTC/MSG 2008. Obliczony hazard względny jest istotny na korzyść interwencji badanej: HR= 0,59 (95% CI: 0,40; 0,88)/HR=0,57 (95% CI: 0,39; 0,82).
- ✓ Dla pierwszorzędnego punktu końcowego: pozytywna odpowiedź na leczenie (definicja aspergilozy wg autorów badania GCA) wykazano zarówno hipotezę: „non-inferiority” jak i „superiority”. Obliczona korzyść względna wynosi RB= 1,67 (95% CI: 1,25; 2,24). Mając na uwadze wielkość wartości *margin* (20% różnica) wyznaczoną dla badania, a wskazującą na minimalną różnicę między porównywanymi interwencjami, która jest istotna klinicznie, można również wnioskować, iż worykonazol jest nie tylko statystycznie, ale również klinicznie skuteczniejszy niż schematy terapeutyczne z wykorzystaniem amfoterycyny B w zakresie osiągania odpowiedzi na leczenie. Potwierdzeniem przewagi klinicznej ocenianej interwencji jest również obliczony dla analizowanego punktu końcowego parametr NNT: 5 (95% CI: 3; 10). Zbliżony wyniki uzyskano również dla pozytywnej odpowiedzi na leczenie wg definicji EORTC/MSG 2008.
- ✓ Ponadto, analiza w podgrupach (z uwzględnieniem czynników rokowniczych, ryzyka) wykazała, iż worykonazol jest skuteczniejszy w zakresie uzyskiwania pozytywnej odpowiedzi na leczenie niż amfoterycyna B niezależnie od wyjściowej neutropenii i rodzaju choroby podstawowej stanowiącej podłoże zakażenia.
- ✓ Przeprowadzona analiza statystyczna wykazała, także znamienne statystycznie wyniki na korzyść worykonazolu dla następujących punktów końcowych: częściowej odpowiedzi na leczenie: RB=2,22 (95% CI: 1,33; 3,40), negatywnej odpowiedzi na leczenie: RR=0,69 (95% CI: 0,56; 0,85) oraz dla niepowodzenia leczenia: RR=0,65 (95% CI: 0,51; 0,84).

Wyniki analizy  
głównej



- ✓ Porównywalne wyniki pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi (VOR vs AMFB) uzyskano dla całkowitej odpowiedzi na leczenie, stabilizacji choroby i niejednoznacznej odpowiedzi na leczenie.

**Skuteczność kliniczna: Kandydemia u pacjentów bez neutropenii**

- ✓ Wyniki całościowej oceny skuteczności klinicznej wykazały, iż VOR okazał się skuteczniejszy w porównaniu z AMFB/FLU w przypadku wskaźnika sukcesu leczenia dla szczepu *Candida tropicalis* ( $p=0,0032$ ).
- ✓ Zgony w kandydemii jak i aspergiliozie stanowią istotny punkt końcowy ze względu na dużą śmiertelność związaną z chorobą. Pomimo braku istotności statystycznej (dobór liczebności próby w badaniu nie bazował na punkcie końcowym związanym ze śmiertelnością tylko z odpowiedzią na leczenie) wyniki dla punktu końcowego zgony, w grupie AMFB/FLU odsetki zgonów były wyższe aż o 6% w porównaniu do grupy VOR. W związku z tym możemy stwierdzić, iż VOR wykazuje wyższą skuteczność, szczególnie kliniczną, biorąc pod uwagę istotność kliniczną samego punktu końcowego jakim jest przeżycie od AMFB/FLU dla tego punktu końcowego.
- ✓ Wskaźnik sukcesu leczenia w 12 tygodniu po zakończeniu leczenia był wysoki i wynosił ok. 40% w obu analizowanych grupach terapeutycznych.
- ✓ Ponadto, wykazano porównywalną skuteczność dla pozostałych ocenianych punktów końcowych: wskaźnik sukcesu leczenia w różnych punktach czasowych, wskaźnik niepowodzenia leczenia oraz niepowodzenie leczenia.

**Bezpieczeństwo kliniczne: Inwazyjna aspergiloza**

- ✓ Przeprowadzona analiza bezpieczeństwa dla 12-tygodniowego okresu obserwacji wykazała, iż worykonazol cechuje się lepszym profilem bezpieczeństwa w porównaniu do amfoterycyny B. Ciężkie działania niepożądane ogółem, niewydolność nerek, układowe działania niepożądane, duszności, hipokaliemia i gorączka/dreszcze znacznie częściej występowały w grupie amfoterycyny B niż worykonazolu. Obliczone ryzyka względne oraz ilorazy szans Peto wynosiły odpowiednio:  $RR=0,55$  (95% CI: 0,36; 0,85);  $RR=0,10$  (95% CI: 0,02; 0,42);  $OR=0,21$  (95% CI: 0,05; 0,84),  $OR=0,13$  (95% CI: 0,02; 0,91) i  $OR=0,13$  (95% CI: 0,03; 0,63) i 0,12 (95% CI: 0,05; 0,28).
- ✓ Najczęstsze działania niepożądane odnotowywane w grupie worykonazolu to: przemijające zaburzenia widzenia, zaburzenia ze strony wątroby i alergiczne reakcje skórne. Zaburzenia widzenia i reakcje skórne, które znacząco częściej występowały w grupie VOR niż AMFB:  $RR=10,37$  (95% CI: 5,17; 20,79) i  $RR=2,54$  (95% CI: 1,02; 6,36). Przy czym należy zaznaczyć, iż zaburzenia widzenia miały charakter łagodny i w pełni odwracalny.

**Bezpieczeństwo kliniczne: Kandydemia u pacjentów bez neutropenii**

- ✓ Przeprowadzona analiza bezpieczeństwa dla 12-tygodniowego okresu obserwacji wykazała, iż worykonazol cechuje się lepszym profilem bezpieczeństwa w porównaniu do schematu leczenia: AMFB/FLU.
- ✓ Zarówno ciężkie działania niepożądane ogółem jak i działania niepożądane ogółem występowały znacząco częściej w grupie AMFB/FLU niż w grupie VOR. Obliczone ryzyko względne dla ciężkich działań niepożądanych wynosi:  $RR=0,81$  (95% CI: 0,67; 0,99), a w przypadku działań niepożądanych ogółem odsetek zdarzeń: (51% zdarzeń vs 36% zdarzeń;  $p=0,03$ ).
- ✓ Zaburzenia ze strony nerek oraz dreszcze również znacznie częściej odnotowywano w grupie AMFB/FLU w porównaniu do grupy VOR. Obliczone ryzyka względne wyniosły odpowiednio:  $RR=0,38$  (95% CI: 0,23; 0,64) i  $RR=0,39$  (95% CI: 0,16; 0,95).
- ✓ W grupie worykonazolu najczęściej obserwowano zaburzenia ze strony wątroby i sepsę. Przeprowadzona analiza statystyczna nie wykazała jednak znamienności statystycznej wyników, względem wartości odnotowywanych w grupie komparatora.
- ✓ Zaburzenia widzenia, które znacząco częściej występowały w grupie VOR niż AMFB miały charakter łagodny i w pełni odwracalny.

Dodatkowa  
ocena  
bezpieczeństwa

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla *Voriconazolu Polpharma*<sup>®</sup> najczęściej odnotowywanymi działaniami niepożądanymi były: zaburzenia widzenia, gorączka, wysypka, wymioty, nudności, biegunka, ból głowy, obrzęki obwodowe i ból brzucha. Nasilenie tych reakcji niepożądanych było przeważnie łagodne lub umiarkowane. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa oparta na badaniach obserwacyjnych wykazała podobny profil bezpieczeństwa jak przedstawiony w randomizowanych badaniach klinicznych i ChPL. Ponadto, w badaniu *Heintz 2011* zgodnie z opinią badaczy worykonazol był bardzo dobrze tolerowany u 55% pts. i dobrze tolerowany u 40%. Reasumując, można stwierdzić, iż profil bezpieczeństwa worykonazolu zaprezentowany w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa jest zbieżny z bezpieczeństwem przedstawionym w analizowanych badaniach obserwacyjnych i ChPL.

Uzupełniająca  
analiza  
skuteczności  
praktycznej

Przeprowadzona uzupełniająca analiza skuteczności praktycznej na podstawie 2 badań obserwacyjnych (*Heintz 2011*, *Jacobs 2012*) wykazała, iż zastosowanie worykonazolu w praktyce klinicznej ma korzystny wpływ na przeżycie oraz odpowiedź na leczenie. W badaniu *Heintz 2011* uzyskano wysoką mikrobiologiczną odpowiedź na leczenie przede wszystkim dla szczepów *A.fumigatus* (80%) i *C. glabrata* (79,2%) i *C. tropicalis* (100%).

Wnioski

Na podstawie przeprowadzonego przeglądu systematycznego literatury można stwierdzić, iż terapia worykonazolem wykazuje wyższą skuteczność i lepszy profil bezpieczeństwa w porównaniu z amfoterycyną B w leczeniu inwazyjnej aspergilozy oraz w porównaniu ze schematem leczenia obejmującym amfoterycynę B, po której podawano flukonazol w leczeniu kandydemii bez towarzyszącej neutropenii. Omawiane jednostki chorobowe charakteryzują się wysokim wskaźnikiem śmiertelności. W obu badaniach klinicznych GCA i GCS worykonazol wykazał korzystny wpływ na przeżycie. Ponadto, w inwazyjnej aspergilozie worykonazol wykazał się bardziej skuteczny od amfoterycyny B w ocenie pozytywnej odpowiedzi na leczenie oraz w częściowej odpowiedzi na leczenie.

Inwazyjna aspergiloza dotyka zazwyczaj pacjentów onkologicznych w szczególności z nowotworami układu krwiotwórczego i stanowi bardzo istotną przyczynę śmiertelności w tej grupie pacjentów. W badaniu GCA około 80% pacjentów stanowili chorzy onkologiczni, u których worykonazol wykazał korzystny wpływ na przeżycie oraz na pozytywną odpowiedź na leczenie.

W przypadku kandydemii u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii również odnotowano znacząco większy odsetek pacjentów w grupie VOR w porównaniu do grupy leczonej AMFB/FLU w ocenie sukcesu leczenia, a w szczególności dla szczepu *Candida tropicalis*.

Worykonazol jest zwykle dobrze tolerowany. Przypadki uszkodzenia funkcji wątroby w czasie terapii worykonazolem są zwykle niewielkiego stopnia. Aktywność enzymów wątrobowych u chorych normalizuje się w czasie dalszego leczenia po zmniejszeniu lub bez zmniejszenia dawki leku [9, 10].

Worykonazol wykazuje szerokie spektrum działania przeciwgrzybiczego. Silnie działa na gatunki z rodzaju *Candida* w tym, w szczególności oporne na flukonazol (*C. krusei* i oporne szczepy *C. glabrata* i *C. albicans*) oraz wykazuje działanie grzybobójcze na szczepy *Aspergillus* [9].

Należy podkreślić, iż worykonazol jest dostępny w formie dożylniej i doustnej, co umożliwia zastosowanie terapii sekwencyjnej, która zmniejsza koszt leczenia i cechuje się większą wygodą.

---

## 4 Cel opracowania

---

Celem opracowania jest wykazanie, że zastosowanie worykonazolu podawanego doustnie (*Voriconazol Polpharma*<sup>®</sup>, tabletki powlekane, 200 mg, 20 tabl.):

- w leczeniu inwazyjnej aspergilozy posiada wyższą skuteczność i lepszy profil bezpieczeństwa w porównaniu z amfoterycyną B;
- w leczeniu kandydemii u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii posiada wyższą skuteczność i lepszy profil bezpieczeństwa w porównaniu ze schematem leczenia: obejmującym amfoterycynę B, po której podawany jest flukonazol.

Analiza została przygotowana zgodnie z metodyką przeglądu systematycznego opartą na standardach *Cochrane Collaboration* [3], wytycznych AOTMiT [1] oraz zgodnie z Rozporządzeniem 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 [2].

Analiza została przygotowana na zlecenie firmy *Polpharma Sp. z o.o.*

## 5 Metodyka

Ocena efektywności klinicznej została przeprowadzona zgodnie z wytycznymi AOTMiT [1] oraz z Rozporządzeniem 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 [2] oraz w oparciu o wytyczne *Cochrane Collaboration (Cochrane Reviewer's Handbook)* [3].

Analiza problemu decyzyjnego (APD) została przedstawiona w osobnym dokumencie [35].

### 5.1 Metodyka dla opracowań wtórnych

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [1] oraz Rozporządzeniem MZ 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 [2] systematyczne wyszukiwanie w pierwszej kolejności ukierunkowano na identyfikację już istniejących niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych.

#### 5.1.1 Źródła danych

Systematyczne wyszukiwanie zostało przeprowadzone w takich bazach medycznych jak:

- ❖ MEDLINE (przez PubMed);
- ❖ EMBASE;
- ❖ Cochrane Library;
- ❖ CRD.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 27.03.2015 r.

#### 5.1.2 Etapy selekcji badań

Pierwszy etap doboru opracowań wtórnych obejmował selekcję na podstawie abstraktów, drugi – na podstawie pełnych tekstów publikacji. Wybór opracowań wtórnych przeprowadzony został w oparciu o kryteria włączenia

i wykluczenia z analizy, opracowane przed przystąpieniem do zestawienia danych. Dobór opracowań wtórnych do analizy wykonywany był niezależnie przez dwóch analityków. Niezgodność pomiędzy analitykami rozwiązywana była na drodze konsensusu lub przy udziale osoby trzeciej.

### 5.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia

W rozdziale zostaną wskazane opublikowane przeglądy systematyczne, spełniające kryteria PICOS w zakresie poszukiwanych populacji i porównywanych opcji terapeutycznych:

#### 1. Inwazyjna aspergiloza:

- Worykonazol (VOR) vs amfoterycyna B (AMFB);

#### 2. Kandydemia u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii:

- Worykonazol (VOR) vs schemat leczenia obejmujący amfoterycynę B, po której podawany jest flukonazol (AMFB/FLU).

#### Kryteria włączenia:

- ❖ Populacja: zgodna ze schematem PICO: pacjenci z inwazyjną aspergilozą oraz pacjenci z kandydemią bez towarzyszącej neutropenii, powyżej 2 roku życia;
- ❖ Interwencja: worykonazol podawany doustnie w dawce 200 mg dwa razy dziennie;
- ❖ Komparator: w leczeniu inwazyjnej aspergilozy: amfoterycyna B oraz w leczeniu kandydemii bez towarzyszącej neutropenii: schemat leczenia obejmujący amfoterycynę B, po której podawany jest flukonazol;
- ❖ Punkty końcowe: przeżycie, zgony, odpowiedź na leczenie, rezygnacje z leczenia, działania niepożądane;
- ❖ Ramy czasowe: od 2008 r. do 27 marca 2015 roku.

#### Kryteria wyłączenia:

- ❖ Opracowania ukierunkowane na populację pacjentów niezgodną ze wskazaniem zawartym w analizie problemu decyzyjnego;
- ❖ Komparator inny niż wybrany w analizie problemu decyzyjnego;
- ❖ Opracowania uwzględniające punkty końcowe z zakresu farmakokinetyki lub farmakodynamiki;
- ❖ Poglądowy charakter publikacji uniemożliwiający wyciągnięcie wniosków.



## 5.2 Metodyka dla badań pierwotnych

### 5.2.1 Źródła danych

Systematyczne wyszukiwanie w pierwszej kolejności ukierunkowano na identyfikację istniejących już niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych. Następnie przeprowadzono wyszukiwanie badań pierwotnych.

Strategie wyszukiwania w elektronicznych bazach danych przeprowadzono z zachowaniem możliwie najwyższej czułości. W strategii nie zastosowano filtrów. Na poziomie selekcji abstraktów zastosowano ograniczenie do publikacji w języku: polskim, angielskim, niemieckim i francuskim. Strategie wyszukiwania w poszczególnych bazach medycznych zamieszczono w rozdziale Załączniki [17.1].

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu: 27.03. 2015 r.

W celu identyfikacji badań przeszukano następujące bazy medyczne:

- ❖ *MEDLINE (przez PubMed);*
- ❖ *EMBASE;*
- ❖ *Cochrane Library;*
- ❖ *CRD (Center for Reviews and Dissemination) składającą się z: DARE (Database of Abstracts of Reviews of Effects); NHS EED (NHS Economic Evaluation Database); Health Technology Assessment (HTA) Database.*

Sprawdzono również doniesienia ze źródeł takich jak:

- ❖ *Przegląd rejestrów klinicznych: [www.clinical.trials.gov](http://www.clinical.trials.gov);*
- ❖ *Odniesień bibliograficznych zawartych w publikacjach dotyczących badań klinicznych;*
- ❖ *Czasopisma medyczne: Mikologia Lekarska, Zakażenia; International Journal of Infectious Diseases, Clinical Microbiology and Infection, European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases;*
- ❖ *Strony organizacji: European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), Infectious Diseases Society of America (IDSA), European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL), German Society of Hematology and Oncology (GSHO);*
- ❖ *Konsultacje z ekspertem medycznym.<sup>1</sup>*

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [1] oraz z Rozporządzeniem 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 [2] należy przedstawić pełny profil oceny bezpieczeństwa dla ocenianej technologii medycznej, w tym informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne. W tym celu przeszukano strony urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych: EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Leków), FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków) oraz Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL).

### 5.3 Wyniki wyszukiwania badań nieopublikowanych

W celu odnalezienia badań niepublikowanych dla ocenianej interwencji (worykonazol) przeszukano rejestr badań klinicznych ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)).

Wyszukiwanie przeprowadzono wg strategii ustalonej przez format bazy danych. Do okna dialogowego wpisano słowo kluczowe: „voriconazole”.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 122 prób klinicznych, w tym: 96 badań zamkniętych (*closed*). Nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia do analizy głównej.

Szczegółowe informacje dotyczące niniejszej strategii przedstawiono w załączniku (17.2).

### 5.4 Etapy selekcji badań

Pierwszy etap doboru badań obejmował selekcję na podstawie abstraktów, drugi – na podstawie pełnych tekstów publikacji. Wybór badań przeprowadzony został w oparciu o szczegółowy protokół, określający kryteria włączenia i wykluczenia z analizy, opracowany przed przystąpieniem do zestawienia danych (Tabela 1). Dobór badań do analizy wykonywany był niezależnie przez dwóch analityków. Niezgodność pomiędzy analitykami rozwiązywana była na drodze konsensusu lub przy udziale osoby trzeciej.

## 5.5 Kryteria włączenia i wykluczenia badań

W tabeli poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wykluczenia badań z analizy zgodne ze schematem PICOS.

Tabela 1 Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji do analizy

Parametr	Efektywność kliniczna	Komentarz
Kryteria włączenia	<p><b>Populacja:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>❖ pacjenci z inwazyjną aspergilozą powyżej 2 roku życia;</li> <li>❖ pacjenci z kandydemią bez towarzyszącej neutropenii, powyżej 2 roku życia</li> </ul>	Do przeglądu włączono badania, w których populację stanowili: pacjenci z inwazyjną aspergilozą (w szczególności chorzy z nowotworami układu krwiotwórczego) oraz pacjenci z kandydemią bez towarzyszącej neutropenii.
	<p><b>Interwencja:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>❖ worykonazol (VOR) doustnie w dawce 200 mg dwa razy dziennie</li> </ul>	Odnalezione badania RCT analizujące: VOR vs AMFB w leczeniu inwazyjnej aspergilozy oraz VOR vs AMFB/FLU w leczeniu kandydemii bez towarzyszącej neutropenii.
	<p><b>Komparator:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Amfoterycyna B (AMFB);</li> <li>❖ Schemat leczenia obejmujący amfoterycynę B, po której podawany jest flukonazol</li> </ul>	
	<p><b>Rodzaj badania:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>❖ badania z randomizacją w schemacie grup równoległych</li> </ul> <p>Do analizy włączano badania opublikowane w postaci pełnotekstowej.</p> <p><b>Dodatkowa ocena bezpieczeństwa:</b> W celu zidentyfikowania innych działań niepożądanych (w szczególności działań ciężkich), które mogą występować w praktyce klinicznej, a które nie zostały odnalezione w badaniach RCT do analizy zostały włączone badania obserwacyjne &gt;100 pacjentów z inwazyjną aspergilozą lub pacjentów z kandydemią (I linia leczenia) lub badania postmarketingowe (populacja pacjentów z zakażeniami grzybiczymi).</p> <p><b>Uzupełniająca analiza skuteczności praktycznej:</b> badania obserwacyjne włączające &gt;100 pacjentów z inwazyjną aspergilozą lub pacjentów z kandydemią (I linia leczenia) lub badania postmarketingowe (populacja pacjentów z zakażeniami grzybiczymi).</p>	Do analizy głównej zostaną włączone badania o wysokiej wiarygodności.  Odnalezione badania RCT analizujące: VOR vs AMFB w leczeniu inwazyjnej aspergilozy oraz VOR vs AMFB/FLU w leczeniu kandydemii bez towarzyszącej neutropenii ww. badania dotyczą populacji pacjentów dorosłych. Nie odnaleziono badań klinicznych dotyczących populacji od 2 do 18 r.ż. Jedynie badania odnalezione w tej grupie wiekowej były niskiej wiarygodności i oceniały punkty końcowe za zakresu farmakokinetyki.
	<p><b>Filtry:</b> brak w trakcie wyszukiwania</p>	Podczas selekcji publikacji zastosowano filtry językowe: angielski, polski, niemiecki, francuski
	<p><b>Punkty końcowe:</b></p> <p>Włączone zostaną badania, w których analizowane będą następujące istotne</p>	Wybrano punkty końcowe na podstawie wytycznych EMA [33] dotyczących metodologii prowadzenia badań dla leków

Parametr	Efektywność kliniczna	Komentarz
	<p><u>klinicznie punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>❖ odpowiedź na leczenie;</li> <li>❖ wskaźnik przeżycia;</li> <li>❖ zgony;</li> <li>❖ niepowodzenie leczenia;</li> <li>❖ ciężkie działania niepożądane;</li> <li>❖ rezygnacje z badania;</li> <li>❖ działania niepożądane.</li> </ul>	przeciwwgrzybiczych.
Kryteria wykluczenia	<p><u>Populacja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>❖ populacja pacjentów niezgodna ze wskazaniem zawartym w analizie problemu decyzyjnego; populacja azjatycka (ze względu m.in. na inny metabolizm leków)</li> </ul>	
	<p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>❖ VOR podawany w innej dawce niż zgodnie z zarejestrowaną;</li> <li>❖ niezgodny z praktyką kliniczną.</li> </ul>	
	<p><u>Komparator:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>❖ inny niż wybrany w analizie problemu decyzyjnego</li> </ul>	
	<p><u>Analiza główna:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>❖ badania pierwotne bez randomizacji;</li> <li>❖ badania bez grupy kontrolnej;</li> <li>❖ badania przedkliniczne;</li> <li>❖ publikacja w języku innym niż predefiniowane;</li> <li>❖ badania w postaci abstraktów i posterów; konferencyjnych, listy, komentarze.</li> </ul>	
	<p><u>Punkty końcowe:</u></p> <p>Punkty końcowe z zakresu farmakokinetyki i farmakodynamiki.</p>	

## 5.6 Ekstrakcja danych

Ekstrakcja danych z badań włączonych do analizy została przeprowadzona według opracowanego wcześniej formularza i wykonana niezależnie przez dwie osoby.

## 5.7 Ocena wiarygodności

Ocena wiarygodności włączonych badań RCT została oceniona w skali JADAD [5].

Każde z badań włączonych do przeglądu systematycznego zostało sklasyfikowane zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych przedstawione przez AOTMIT [1].

Badania obserwacyjne z grupą kontrolną zostaną ocenione na podstawie kwestionariusza NOS (ang. *The Newcastle-Ottawa Scale*) [6], jeśli będzie możliwa ich ocena za pomocą tego narzędzia.

Ocena wiarygodności zidentyfikowanych badań niekomparatywnych zostanie wykonana przy użyciu skali opracowanej przez *Institute of Health Economics* [37].

Ocena jakości danych dla poszczególnych punktów końcowych została przedstawiona w skali GRADE (ang. *The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) [4].

## 5.8 Metody analizy i syntezy danych

Wykonana została narracyjna/tabelaryczna synteza danych dotyczących metodyki, populacji (z uwzględnieniem podgrup), interwencji, wyników dotyczących skuteczności (istotne klinicznie punkty końcowe) i bezpieczeństwa z uwzględnieniem parametrów statystycznych.

### 5.8.1 Analiza statystyczna

Ilościowa synteza badań pierwotnych została wykonana w programie *Review Manager 5.2*.

Zgodnie z wytycznymi AOTMIT oraz *Cochrane Collaboration* do oceny danych dychotomicznych obliczono parametry względne [1, 3]:

- ryzyko względne (ang. *relative risk* - RR) lub korzyść względną (ang. *relative benefit* - RB);

W przypadku, gdy otrzymany wynik był istotny statystycznie obliczono parametry bezwzględne [3]:

- NNT (ang. *number needed to treat*) lub NNH (ang. *number needed to harm*).

Parametry względne oraz bezwzględne zostały przedstawione wraz z 95% przedziałem ufności (CI, ang. *confidence interval*) i/lub poziomem istotności [1, 3].

W przypadku braku zdarzenia w grupie badanej lub kontrolnej obliczono iloraz szans metoda *Peto* (ang. *Peto odds ratio*) [3].



---

Do oceny danych ciągłych obliczano różnicę średnich (MD, ang. *mean difference*) wraz z 95% przedziałem ufności. W zależności od dostępności danych obliczano różnicę średnich zmian końcowych lub/i różnicę średnich zmian względem wartości wyjściowych [3].

Dla zmiennych typu „czas do wystąpienia” (ang. *time to event*) podano wartość hazardu względnego (HR – *hazard ratio*).

Informacje na temat istotności klinicznej punktów końcowych w badaniach typu *non-inferiority* zostały zaczerpnięte z wytycznych przygotowanych przez komitet EMA [38].

## 6 Wyniki przeglądu efektywności klinicznej

### 6.1 Zidentyfikowane badania

W procesie wyszukiwania zidentyfikowano łącznie 16 641 abstraktów, wśród których 2 badania pełnotekstowe (7 publikacji) spełniały kryteria włączenia do analizy głównej. Poszczególne etapy selekcji badań do analizy wraz z powodami wykluczenia zostały przedstawione na diagramie PRISMA [6], które były zgodne z zaleceniami QUOROM [8]. Stopień zgodności pomiędzy analitykami na etapie analizy pełnych tekstów publikacji był całkowity.

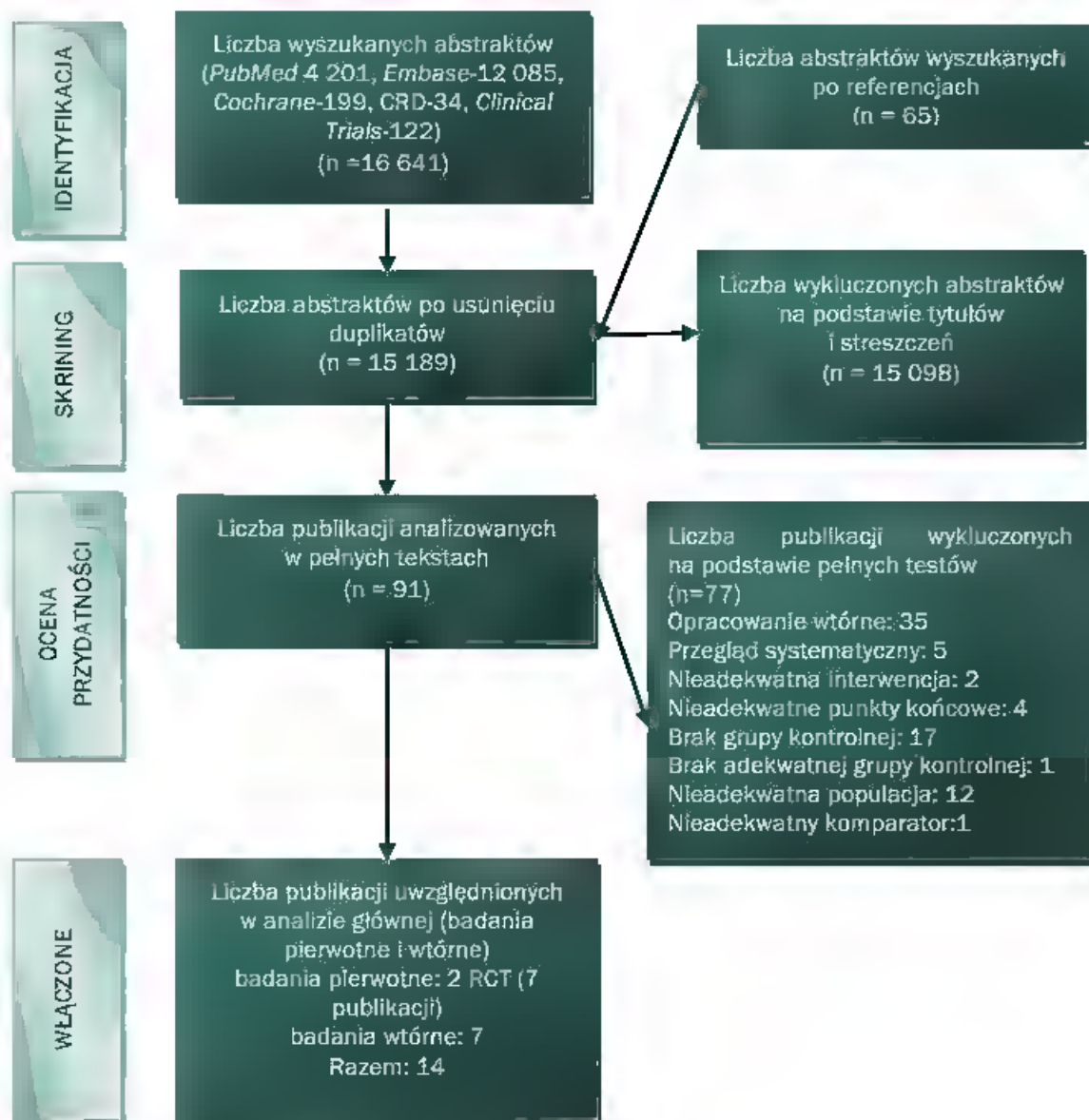


Diagram 1 Diagram opisujący proces selekcji badań zgodnie z zaleceniami PRISMA [6]

---

## 7 Przegląd opracowań wtórnych

---

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [1] oraz Rozporządzeniem MZ 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 [2] systematyczne wyszukiwanie w pierwszej kolejności ukierunkowano na identyfikację już istniejących niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych. Systematyczne wyszukiwanie zostało przeprowadzone w takich bazach medycznych jak *MEDLINE* (przez *PubMed*); *EMBASE*; *Cochrane Library* oraz *CRD*. W rozdziale zostaną wskazane opublikowane przeglądy systematyczne, spełniające kryteria *PICOS* w zakresie poszukiwanej populacji i porównywanych opcji terapeutycznych (*VOR* vs *AMFB* oraz *VOR* vs *AMFB/FLU*).

W ramach analizy zostaną włączone najbardziej aktualne przeglądy systematyczne, przyjmując granice czasowe od 2008 r. do 27 marca 2015 roku.

W wyniku systematycznego wyszukiwania odnaleziono 7 przeglądów systematycznych spełniających predefiniowane kryteria włączenia.

Pomimo, iż odnaleziony przegląd *Pasqualotto 2010* [11] został zakwalifikowany, jako przegląd systematyczny (spełnione kryteria *Cooka*) wyniki w nim zostały przedstawione wyłącznie w sposób opisowy (wtórny). Nie włączono go do dalszej analizy przeglądów ze względu na brak możliwości odniesienia wyników z tego opracowania na wyniki analizy głównej.

Tabela 2 Odnalezione przeglądy systematyczne (Jørgensen 2014, Freemantle 2011, Blyth 2010, Wang 2010, Mills 2009, Gater-Gill 2008)

Publikacja	Cel opracowania/wyszukiwanie/typ badania	Populacja	Intervencja/Komparator	Wyniki
Jørgensen 2014 (Cochrane) [121]	Cel: Ocena efektywności klinicznej worykonazolu w porównaniu z amfoterycyną B i flukonazolem w prewencji i leczeniu inwazyjnych zakażeń grzybiczych u pacjentów z nowotworem i neutropenią.	Pacjenci z nowotworem i neutropenią	Interwencja: worykonazol w postaci dożylniej lub doustnej Komparator: amfoterycyna B lub flukonazol podawany dożylnie lub doustnie	Do przeglądu włączono 3 badania (Herbrecht 2002, Walsh 2002, Wingard 2010). Kryteria włączenia do niniejszego raportu spełniało tylko badanie Herbrecht 2002, które zostało zawarte w analizie głównej. Dwa pozostałe badania dotyczyły leczenia empirycznego oraz profilaktyki. Głównymi punktami oceniarymni w przeglądzie Cochrane były zgony, całkowita odpowiedź na leczenie, rezygnacje z badania oraz działania niepożądane. Wyniki z badania Herbrecht 2002 są zbiteżne z wynikami zaprezentowanymi w niniejszej analizie głównej.
Freemantle 2011 [131]	Cel: systematycznego przeglądu wraz z analizą sieciową (ang. mixed treatment comparisons) z badań RCT dotyczących leczenia inwazyjnych zakażeń grzybiczych. W przeglądzie oceniano również profilaktykę oraz leczenie empiryczne.	Pacjenci z wysokim ryzykiem inwazyjnej aspergillozy w tym: Pacjenci z nowotworami układu krwiotwórczego - głównie ostra białaczka lub zespół mielodysplastyczne wymagający indukcji lub konsolidację chemioterapii. Pacjenci otrzymujący leczenie immunosupresyjne w przypadku HSCT lub GVHD. Inne grupy ryzyka (m.in. pacjenci z HIV, pacjenci leczący sterydami).	Analizowane interwencje: każda postać amfoterycyny B, worykonazol, kaspofungina, itrakonazol, worykonazol, kaspofungina, mykafungina lub entylfungina	Odnaleziono 3 badania RCT analizujące leki przeciwgrzybicze w leczeniu celowanym inwazyjnych zakażeń grzybiczych (Bowden 2002, Leenders 1998, Herbrecht 2002), które zostały włączone do analizy sieciowej. Jedynie badanie Herbrecht 2002 oceniano efektywność kliniczną worykonazolu w leczeniu inwazyjnej aspergillozy. Pozostałe włączone badania analizowały inne interwencje m.in. kaspofunginę, itrakonazol. Głównymi punktami oceniarymni w przeglądzie było przeżycie i odpowiedź na leczenie. Przeprowadzona analiza sieciowa przez autorów opracowania wykazała, iż worykonazol jest istotnie skuteczniejszy w przeżyciu oraz odpowiedzi na leczenie w porównaniu do amfoterycyny B.
	Typ badania: RCT			

ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ WORYKONAZOLU (VORICONAZOL POLPHARMA®) W LECZENIU INWAZYJNEJ ASPERGILLOZY ORAZ KANDYDEMII U PACJENTÓW BEZ TOWARZYSZĄCEJ NEUTROPENII

Publikacja	Cel opracowania/Wyszukiwanie/typ badania	Populacja	Interwencja/Komparator	Wyniki
<p>Blyth 2010 (Cochrane) [14]</p>	<p><b>Cel:</b> Przeprowadzenie systematycznego przeglądu terapii przeciwgrzybiczych u dzieci z potwierdzoną/prawdopodobną lub podejrzaną inwazyjną chorobą grzybiczą.</p> <p><b>Wyszukiwanie:</b> Cochrane Central, Register of Controlled Trials, MEDLINE (CENTRAL) (2008, Issue 3), EMBASE ( od września 2008 r.) i CINAHL (od września 2008 r.)</p> <p><b>Typ badania:</b> RCT</p>	<p>Niemowlęta i dzieci (&gt;28 dni do potwierdzonej, lub podejrzaną inwazyjną chorobą grzybiczą.</p>	<p>Konwencjonalna amfoterycyna B, azole (fluikonazol, itraconazol, pozakonazol, rawukonazol), echinokandydy lub przeciwciała molekularne.</p>	<p>W wyniku systematycznego wyszukiwania nie odnaleziono RCT dla worykonazolu w analizowanej populacji dziecięcej.</p> <p>Jedynymi odnalezionymi RCT byli (Herbrecht 2002 i Kullberg 2005). Podkreślono, iż w badaniach włączano populację dziecięcą jednak wyniki nie były dla nich dostępne. W związku, z czym obie próby kliniczne zostały wykluczone z przeglądu.</p>



Publikacja	Cel opracowania/Wyszukiwanie/typ badania	Populacja	Interwencja/Komparator	Wyniki
Wang 2010. [15]	<p>Cel: Ocena tolerancji hepatotoksyczności ogólnoustrojowych przeciwgrzybiczych w leczeniu inwazyjnych zakażeń grzybiczych. (przegląd systematyczny i metaanaliza RCT).</p> <p>Wyszukiwanie: Medline, Embase, Cochrane Library. Ramy czasowe: do 31 sierpnia 2009 r.</p> <p>Typ badania: RCT.</p>	<p>Dorośli pacjenci z prawdopodobnym lub potwierdzonym inwazyjnym zakażeniem grzybiczym (<i>Aspergillus</i>, <i>Candida</i>) lub przewlekłą gorączką neutropeniczną.</p>	<p>Antybiotyczna B i jej formy, itrakonazol, worykonazol, kaspofungina, mikafungin i anidulafungina.</p>	<p>Zidentyfikowano 39 RCT (8 745 pacjentów) spełniających kryteria włączenia do przeglądu Wang 2010. Analiza bezpieczeństwa dla worykonazolu w leczeniu inwazyjnych zakażeń grzybiczych została oparta na 2 badaniach Herbrecht 2002 i Kullberg 2005. Pozostałe wiązane badanie analizowały inne interwencje m.in. kaspofunginę, itrakonazol.</p> <p>Przeprowadzona metaanaliza (Herbrecht 2002 i Kullberg 2005) dla następujących punktów końcowych: rezygnacje z badania z powodu działań niepożądanych RR wynosi: 14,7 (95% CI: 10,5- 18,9) oraz dla podwyższonego poziomu enzymów wątrobowych: RR wynosi 21,5 (95%CI: 17, 25,2). Przy czym należy zaznaczyć, iż wysokie ryzyko podwyższonego poziomu enzymów wątrobowych nie prowadziło do rezygnacji z badania.</p> <p>Ponadto, przeprowadzony przez komitet doradcy FDA przegląd literatury doprowadził do wniosku, iż u pacjentów poważnie chorych ryzyko związane z reakcją hepatotoksyczności z użyciem worykonazolu nie jest większe niż to związane z zastosowaniem innych środków przeciwgrzybiczych.</p>

ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ WORYKONAZOLU (VORICONAZOL POLPHARMA®) W LECZENIU INWAZYJNEJ ASPERGILIOZY ORAZ KANDYDEMII U PACJENTÓW BEZ TOWARZYSZĄCEJ NEUTROPENII

Publikacja	Cel opracowania/Wyszukiwanie/typ badania	Populacja	Interwencja/Komparator	Wyniki
Mills 2009 [16]	<p>Cel: Ocena skuteczności klinicznej terapii przeciwgrzybiczych u chorych z kandydemią.</p> <p>Wyszukiwanie: bazy medyczne: MEDLINE, EMBASE, Cochrane CENTRAL, AMED, CINAHL, TOXNET, Development and Reproductive Toxicology, Hazardous Substances Databank, Psycinfo and Web of Science.</p> <p>Wyszukiwanie przeprowadzone od początku maja 2009 r.</p> <p>Typ badania: RCT</p>	<p>Dorośli pacjenci (&gt;18 r.ż.)</p>	<p>Leczenie (amfoterycyna, itakonazol, worykonazol, trawukonazol, kaspofungina, anidulafungina)</p> <p>przeciwgrzybicze B, flukonazol, mikonazol, posakonazol, flucylozyna, mykafungina,</p>	<p>Do przeglądu włączono 11 RCT. Do opracowania włączono m.in. próbę kliniczną Kulberg 2005 analizowaną w niniejszym raporcie. Przeprowadzona metaanaliza dla porównania: triazole vs amfoterycyna B dla punktu końcowego: odpowiedź na leczenie wykazała wyższą skuteczność triazoli w porównaniu do amfoterycyny B; obliczony RR wynosi 0,87 (95% CI: 0,78; 0,96).</p> <p>Obliczony przez autorów publikacji Mills 2009 pojedynczy RR z badania Kulberg 2005 dla ww. punktu końcowego wynosi 0,99 (95% CI: 0,77; 1,30) i jest zbliżony z RR obliczonym w niniejszym raporcie.</p> <p>W przypadku punktu końcowego zgony, przeprowadzona metaanaliza dla porównania: triazole vs amfoterycyna B nie wykazała znacząco statystycznej; RR wynosi 0,88 (95% CI: 0,74, 1,05). Wynik ten jest zbliżony z RR obliczonym w niniejszym raporcie.</p> <p>Przeprowadzona przez autorów badania analiza sieciowa (MTC) dla odpowiedzi na leczenie wykazała podobną skuteczność dla wszystkich analizowanych interwencji.</p> <p>Profil bezpieczeństwa pomiędzy analizowanymi interwencjami różniły się między sobą w szczególności w grupie amfoterycyny B gdzie odnotowywano znacznie więcej przypadków działań niepożądanych.</p>

Publikacja	Cel opracowania/Wyszukiwanie/typ badania	Populacja	Interwencja/Komparator	Wyniki
Gafar-Gilji 2008 [17]	<p>Cel: Ocena skuteczności klinicznej dostępnych terapii przeciwgrzybiczych w leczeniu kandydemii.</p> <p>Wyszukiwanie: Cochrane Cancer Network Register of Trials, Cochrane, EMBASE (od stycznia 1980 r do października 2007 r.), PubMed (od stycznia 1966 do października 2007 r.) oraz doniesienia konferencyjne dotyczące zakażeń grzybiczych z 3 ostatnich lat.</p> <p>Typ badania: RCT</p>	<p>Pacjenci z kandydemią</p>	<p>Interwencja: fluconazol Komparator: inne przeciwgrzybicze leczenie</p>	<p>Odnaleziono 15 RCT spełniających kryteria włączenia do przeglądu, w tym badanie Kulberg 2005 analizowane w niniejszym raporcie. Pozostałe włączone badania analizowały inne interwencje m.in. kaspofunginę, itraconazol.</p> <p>Przeprowadzona przez autorów przeglądu Gafar-Gilji 2008 analiza statystyczna dla punktów końcowych: zgony, niepowodzenie leczenia, rezygnacje z badania i zaburzenia ze strony nerek jest zbliżona z przeprowadzoną analizą statystyczną w niniejszym raporcie.</p>

ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ WORYCONAZOLU (VORICONAZOL POLPHARMA®) W LECZENIU INWAZYJNEJ ASPERGILIOZY ORAZ KANDYDEMII U PACJENTÓW BEZ TOWARZYSZĄCEJ NEUTROPENII

---

## 8 Analiza główna: worykonazol w porównaniu z amfoterycyną B w leczeniu pacjentów z inwazyjną aspergilozą

---

### 8.1 Wyniki wyszukiwania

W procesie wyszukiwania odnaleziono 1 pierwotne randomizowane badanie kliniczne (podtyp II A) spełniające kryteria włączenia do analizy: *Global Comparative Aspergillosis Study (GCA)*. Próba kliniczna bezpośrednio porównuje efektywność kliniczną worykonazolu (VOR) z amfoterycyną B (AMFB) w leczeniu pacjentów z inwazyjną aspergilozą.

## 8.2 Metodyka badania

Tabela 3 Charakterystyka badania włączonego do analizy głównej (GCA)

Metodyka	Opis
ID badania/nazwa	307-602 study/Global Comparative Aspergillosis Study (GCA)
Publikacje	Herbrecht 2002 <sup>24</sup> [18], Herbrecht 2015 [19], Paterson 2005 <sup>25</sup> [20], dokument EMA „Vfend : EPAR - Scientific Discussion” [21]
Sponsor	Pfizer
Stan upublicznienia	The New England Journal of Medicine, Vol 347, No. 6, August, 2002 <sup>26</sup> ; Clinical Infectious Diseases 2005: 41:1448-52 <sup>27</sup> , Clinical Infectious Diseases 2015, 60, 5: 713-20
Miejsce badania	Wielkośrodkowe: 95 ośrodków z 19 państw (ośrodków w Europie, w Australii, w Stanach Zjednoczonych, w Kanadzie, w Meksyku, w Brazylii i w Indiach).
Rodzaj i typ badania	RCT, II A, randomizowane, otwarte badanie kliniczne w schemacie grup równoległych
Okres obserwacji	12 tygodni
Populacja	<p>Podział pacjentów wg definicji aspergilozy przyjętej przez autorów badania GCA:</p> <p><b>Grupa badana:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>N=197 (populacja ITT)</li> <li>N=144 (populacja mITT)</li> <li>N=194 (populacja safety)</li> </ul> <p><b>Grupa kontrolna:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>N=194 (populacja ITT)</li> <li>N=133 (populacja mITT)</li> </ul> <p>Zgodna z zarejestrowanym wskazaniami</p>



Metodyka		Opis
		N=185 (populacja safety) Podział pacjentów wg definicji aspergilozy przygotowanej przez EORTC/MSG 2008 Grupa badana: N=179 Grupa kontrolna: N=164
Efekty zdrowotne	Zgodne z polskimi wytycznymi HTA	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pozytywna, całkowita i częściowa odpowiedź na leczenie;</li> <li>• Negatywna odpowiedź na leczenie, stabilizacja choroby, niepowodzenie leczenia;</li> <li>• Niejednolita odpowiedź na leczenie;</li> <li>• Wskaźnik 3-miesięcznego przeżycia;</li> <li>• Zgony;</li> <li>• Utrata pacjentów z badania;</li> <li>• Ciężkie działania niepożądane;</li> <li>• Działania niepożądane.</li> </ul>
Opis metody randomizacji	Tak	Centralna randomizacja przeprowadzona ze stratyfikacją ze względu: na ośrodek, ze względu na miejsce infekcji (płucne lub inne) oraz ze względu na chorobę towarzyszącą (allogeniczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych, choroba hematologiczna lub inne nowotwory układu krwiotwórczego) oraz ze względu na status neutropenii (neutropenia lub brak neutropenii). Postulowano się zasadą minimalizacji (ang. <i>minimization technique</i> ).
Opis metody zaślepienia	Brak	Badanie otwarte (open).
Zaślepienie	Brak	Zaślepienie badacza odpowiedzialnego za dane.
Testowana hipoteza	Tak	Badanie zostało zaprojektowane w celu wykazania 2 hipotez „non-inferiority” i „superiority”. 1) Hipoteza „non-inferiority”: worykonazol jest „nie mniej skuteczny” niż amfoterocyyna B w przypadku, gdy różnica absolutna pomiędzy VOR a AMFB dla punktu końcowego pozytywne odpowiedź na leczenie wyniesie >20% przy dolnej granicy przedziału ufności (test dwustronny z przedziałem ufności 95%). 2) Hipoteza „superiority”: worykonazol wykazuje „wyższą skuteczność” niż amfoterocyyna B w przypadku, gdy różnica będzie wynosić powyżej zero pomiędzy proporcją całkowitej lub częściowej

ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ WORYKONAZOLU (VORICONAZOL POLPHARMA®) W LECZENIU INWAZYJNEJ ASPERGILOZY ORAZ KANDYDEMII U PACJENTÓW BEZ TOWARZYSZĄCEJ NEUTROPENII

Metodyka		Opis
Wielkość próby	Tak	odpowiedzi na leczenie w grupie VOR, a proporcją w grupie AMFB przy granicy przedziału ufności (test dwustronny z przedziałem ufności 95%).
Ukrycie kodu alokacji	Tak	Wielkość próby została oszacowana na 276 pacjentów i została osiągnięta. Wielkość próby równa 276 pacjentów gwarantuje 90% moc statystyczna dla głównego punktu końcowego. Centralna randomizacja sugeruje ukrycie kodu randomizacji.
Utrata pacjentów	Tak	<b>Herbrecht 2002*</b> Łącznie 102 pacjentów (50 pts. w grupie VOR i 52 pts. w grupie AMFB) utraciono z badania i nie zostało włączonych do analizy mITT ze względu, iż nie posiadali oni potwierdzonego rozpoznania inwazyjnej aspergiliozy na początku badania. 177 pacjentów, którzy otrzymali badany lek zostało utraconych z badania (80 pts. w grupie VOR i 97 pts. w grupie AMFB).
Populacja ITT	Nie	W analizie skuteczności klinicznej zachowano ITT wyłącznie dla punktu końcowego: pozytywna odpowiedź na leczenie. W przypadku pozostałych punktów końcowych wyniki zaprezentowano na populację mITT. W bezpieczeństwie zachowana wyłącznie dla punktu końcowego utrata pacjentów z badania.
JADAD	3/5	Średnia wiarygodność. W sposób precyzyjny w publikacji Herbrecht 2002 opisano metodę randomizacji, utratę pacjentów z badania. Obniżona punktacja wynika z braku zastosowania metody podwójnego zaślepienia (double-blind) badania.

ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ WORYKONAZOLU (VORICONAZOL POLPHARMA®) W LECZENIU INWAZYJNEJ  
 ASPERGILIOZY ORAZ KANDYDEMII U PACJENTÓW BEZ TOWARZYSZĄCEJ NEUTROPENII

### 8.3 Ocena wiarygodności

Analiza wiarygodności danych została przeprowadzona przy pomocy skali JADAD.

Tabela 4 Ocena wiarygodności w skali JADAD – (GCA)

Kryteria	GCA
Czy badanie zostało opisane jako randomizowane?	tak
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa?	tak
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	nie
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	nie
Czy podano opis sposobu zaślepienia i czy przeprowadzono je prawidłowo?	nie
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	nie
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	tak
Suma	3

### 8.4 Populacja

W tabeli poniżej zaprezentowano kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania.

Tabela 5 Kryteria włączenia i wykluczenia z badania (GCA)

Kryteria	GCA
Włączenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci w wieku od 12 r.ż. z potwierdzoną lub prawdopodobną inwazyjną aspergilozą oraz z upośledzoną odpornością z powodu:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ alogenicznego/autologicznego przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych,</li> <li>▪ nowotworów układu krwiotwórczego;</li> <li>▪ anemii aplastycznej;</li> <li>▪ zespołu mielodysplastycznego;</li> <li>▪ Innych zaburzeń odporności (AIDS, stosowanie kortykosteroidów, przeszczep narządu litégo).</li> </ul> </li> </ul>
Wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• przewlekła aspergiloza, grzybnik kropidlakowy (<i>aspergilloma</i>) lub alergiczna aspergiloza oskrzelowo-płucna;</li> <li>• leczenie systemowe przez ponad 96 godzin &gt; 0,5 mg amfoterycyny B na kg m.c. dziennie (w tym pochodne lipdowe) lub &gt; 200 mg itraconazolu na dobę podczas poprzedzających badanie 14 dni;</li> </ul>

Kryteria	GCA
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• stosowanie leków powodujących interakcje (np. ryfampicyna), gdzie wystąpiła nadwrażliwość na lek z grupy azoli lub amfoterycyny B;</li> <li>• poziom aminotransferazy, bilirubiny, fosfatazy alkalicznej wyższy przynajmniej 5 razy od górnej granicy normy;</li> <li>• poziom kreatyniny w surowicy &gt; 2,5 mg na decylitr (221 μmol na litr);</li> <li>• pacjenci, którzy otrzymywali sztuczne oddychanie oraz pacjenci, u których długość życia wynosiła mniej niż 72 godziny;</li> <li>• kobiety w ciąży lub karmiące piersią.</li> </ul>

W 2008 roku powstały wytyczne EORTC/MSG (ang. *European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group*), w których zaproponowano nową klasyfikację aspergilozy. W związku, iż badanie *Herbrecht 2002*, było oparte na klasyfikacji aspergilozy zaproponowanej przez badaczy GCA, autorzy badania postanowili uzupełnić analizę skuteczności klinicznej (wskaźnik 3-miesięcznego przeżycia, pozytywna i negatywna odpowiedź na leczenie) dla worykonazolu wg nowej klasyfikacji definicji aspergilozy przygotowanej przez EORTC/MSG 2008 (*Herbrecht 2015*). Szczegółowe różnice pomiędzy definicjami dla aspergilozy oraz rekateryzacją definicji (przeptyw pacjentów) zostały zawarte w załączniku 17 w tabelach 65 i 66.

Tabela 6. Definicje aspergilozy wg autorów badania GCA oraz wytycznych EORTC/MSG 2008 (GCA)

Aspergiloza	Definicja
Wg autorów badania GCA	
Potwierdzona inwazyjna aspergiloza	<p>Zgodna z kryterium klinicznym choroby plus jeden lub więcej następujących objawów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• izolacja gatunków <i>Aspergillus</i> z miejsc normalnie sterylnych; strzępki zgodne na obecność <i>Aspergillus</i> w próbce biopsji lub aspiracji, a także kultury <i>Aspergillus</i> z tego samego narządu;</li> <li>• nieprawidłowości w badaniu radiologicznym płuc, które nie były związane z innymi czynnikami i posiew z popłuczyny pęcherzykowo-oskrzelikowej dodatni na obecność <i>Aspergillus</i> u pacjentów, którzy przeszli przeszczep: alogenicznych komórek krwiotwórczych lub u których zaobserwowano: neutropenię lub zmiany tchawiczo-oskrzelowe potwierdzone przez bronchoskopię z dodatnim wynikiem na obecność kultur <i>Aspergillus</i>;</li> <li>• neutropenia zdefiniowana jako &lt;500 neutrofilów/mm<sup>3</sup> podczas badania początkowego lub podczas 2 wcześniejszych tygodni.</li> </ul>
Prawdopodobna inwazyjna aspergiloza	<p>Zgodna z kryterium klinicznym choroby plus jeden lub więcej następujących objawów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• strzępki zgodne z obecnością <i>Aspergillus</i> w biopsji lub w aspiracji próbki, ale bez kultury;</li> <li>• obecność objawu typu „halo” (ang. <i>halo sign</i>) lub objaw powietrznego półksiężyca (ang. <i>air-crescent sign</i>) wykryty za pomocą tomografii komputerowej płuc, u pacjentów, którzy przeszli przeszczep: alogenicznych komórek krwiotwórczych lub u których zaobserwowano:</li> </ul>

Aspergiloza	Definicja
Wg autorów badania GCA	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• neutropenię;</li> <li>• nowe zmiany w płucach w badaniu radiologicznym, które nie były związane z innymi czynnikami, u pacjentów, którzy przeszli przeszczep allogenicznym komórek krwiotwórczych lub u których zaobserwowano neutropenię albo wykrycie grzybni wskazującej na obecność <i>Aspergillus</i> z popłuczyny pęcherzykowo-oskrzelikowej lub płwociny lub kultury w płwocinie z dodatnim wynikiem na obecność <i>Aspergillus</i>;</li> <li>• potwierdzone klinicznie zapalenie zatok, zacinienie zatoki w obrazie tomografii komputerowej lub w rezonansie magnetycznym, pozytywny wynik w badaniu histopatologicznym na obecność kultury <i>Aspergillus</i> w zmianie, w nosie lub w zatoce przynosowej u pacjentów, którzy przeszli przeszczep allogenicznym komórek krwiotwórczych lub u których zaobserwowano neutropenię;</li> <li>• nowe zmiany w płucach w badaniu radiologicznym, które nie były związane z innymi czynnikami i pozytywny wynik na obecność <i>Aspergillus</i> z popłuczyny pęcherzykowo-oskrzelikowej u pacjentów z innym upośledzeniem odporności (inne niż transplantacje płuc); lub zmiany tchawiczo-oskrzelowe potwierdzone przez bronchoskopię i pozytywny wynik potwierdzony histopatologicznie lub w mikroskopowym badaniu próbki z biopsji lub z popłuczyny pęcherzykowo-oskrzelikowej.</li> </ul>
Wg wytycznych EORTC/MSG 2008	
Potwierdzona ang. <i>proven</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dodatni wynik badania histologicznego lub hodowli z materiału biopsyjnego lub z płynu biologicznego, sterylnego w warunkach prawidłowych</li> </ul>
Prawdopodobne ang. <i>probable</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kryterium mikologiczne (markery grzybicze) oraz kryterium radiologiczne, kultura z płwociny, płukanie oskrzelowo-pęcherzykowe (BAL), dodatni wynik testu dla galaktomannanu w surowicy <math>\geq 0,5</math>.</li> </ul>
Możliwe ang. <i>possible</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kryterium radiologiczne bez konieczności kryterium mikologicznego oraz BAL</li> </ul>

Do badania zrandomizowano łącznie 391 pts. (252 z protokołu 150-307 oraz 139 pts. z protokołu 150-602).

Tabela 7. Analizowane populacje (GCA)

Populacja	VOR	AMFB
Wg autorów badania GCA		
Populacja ITT	N=197	N=194
Populacja safety	N=194	N=185
Populacja mITT	N=144	N=133
Wg wytycznych EORTC/MSG 2008		
Populacja mITT	N=179	N=164



Charakterystyka wyjściowa pacjentów została przedstawiona dla mITT (ang. *modified intention-to-treat*), zmodyfikowanej populacji ITT, czyli wszystkich pacjentów, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę leku oraz mieli zdiagnozowaną na początku badania potwierdzoną lub prawdopodobną inwazyjną aspergilozę. Dodatkowo zaprezentowano charakterystyki pacjentów z opracowania *Herbrecht 2015* po zmianie definicji aspergilozy (wg EORTC/MSG 2008) Szczegółową dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 8 Charakterystyka populacji włączonej do analizy (GCA)

Parametr	GCA				
	Wg autorów badania GCA		Wg wytycznych EORTC/MSG 2008		
	VOR	AMFB	VOR	AMFB	
N	144	133	179	164	
Płeć M/K, n (%)	98/46 (68,1/31,9)	89/44 (66,9/33,1)	117/62 (65,4/34,6)	101/63 (61,6/38,4)	
Wiek w latach, średnia (zakres)	48,5 (13-79)	50,5 (12-75)	42 (13-79)	52,5 (12-75)	
Masa ciała w kg, średnia (zakres)	70,4 (39-123)	71,0 (28-118)	-	-	
Choroba współtowarzysząca, n (%)	Allogeniczny przeszczep krwiotwórczy komórek macierzystych	37 (25,7)	30 (22,6)	41 (22,9)	34 (20,7)
	Autologiczny przeszczep krwiotwórczy komórek macierzystych	6 (4,2)	6 (4,5)	11 (6,1)	8 (4,9)
	Œstra białaczka	58 (40,3)	60 (45,1)	79 (44,1) <sup>^^</sup>	75 (45,7) <sup>^^</sup>
	Inne nowotwory układu krwiotwórczego	17 (11,8)	18 (13,5)	21 (11,7)	25 (15,2)
	Nowotwór narządów miękkich	-	-	2 (1,1)	0
	Transplantacje organów litych	9 (6,2)	5 (3,8)	11 (6,1)	6 (3,7)
	AIDS	6 (4,2)	7 (5,3)	-	-
	Terapia kortykosteroidami	9 (6,2)	7 (5,3)	-	-
	Inne	2 (1,4)	0	-	-
	Inne choroby nienowotworowe	-	-	14 (7,8) <sup>**</sup>	16 (9,8) <sup>**</sup>

Parametr		GCA			
		Wg autorów badania GCA		Wg wytycznych EORTC/MSG 2008	
Neutropenia*, n (%)	Tak	65 (45,1)	60 (45,1)	90 (50,3)	81 (49,4)
	Nie	79 (54,9)	73 (54,9)	89 (49,7)	83 (50,6)
Miejsca infekcji, n (%)	Płuca	123 (85,4)	117 (88,0)	-	-
	Zatoka	8 (5,6)	7 (5,3)	-	-
	Mózg**	5 (3,5)	5 (3,8)	-	-
	Łogójnikone^	4 (2,8)	1 (0,8)	-	-
	Inne	4 (2,8)	3 (2,3)	-	-
Poziom pewności diagnozy aspergilozy, n (%)	Potwierdzona†	67 (46,5)	41 (30,8)	-	-
	Prawdopodobna	77 (53,5)	92 (69,2)	-	-
Początkowe dowody na obecność aspergilozy, n (%)	Wynik dodatni w badaniu mikroskopowym	56 (38,9)	46 (34,6)	-	-
	Dodatni posiew	84 (58,3)	65 (48,9)	-	-
	Wynik dodatni badania histologicznego	35 (24,3)	22 (16,5)	-	-
	Obecność objawu „hań” lub objawu powietrznego półksiężyca	46 (31,9)	49 (36,8)	-	-

\*Neutropenia zdefiniowana jako <500 neutrofilów/mm<sup>3</sup> podczas badania początkowego lub podczas 2 wcześniejszych tygodni; \*\*Włączając inne zaangażowane organy; ^Wyłączając miejsca infekcji ze strony mózgu; †p=0,01; ‡Kilku pacjentów mogło mieć więcej niż jeden dowód biologiczny na obecność aspergilozy; ^^Ostra białaczka mieloblastyczna I ostra białaczka limfoblastyczna; \*\*Leczenie pacjentów wysokimi dawkami kortykosteroidów lub pacjenci z pozytywnym wynikiem na wirus zespołu nabytego braku odporności

Populacja włączona do badania GCA jest tożsama ze wskazaniem rejestracyjnym. Pacjenci włączeni do obu analizowanych grup terapeutycznych (VOR vs AMFB) nie różnili się między sobą pod względem cech demograficznych i klinicznych nie zależnie od zastosowanej definicji aspergilozy.

Wyjątek stanowi większy odsetek pacjentów z potwierdzoną aspergilozą w grupie VOR niż AMFB (46,5% vs 30,8%). Dodatkowo, wśród 110 zidentyfikowanych infekcji na początku badania wyodrębniono następujące gatunki: *Aspergillus fumigatus* (u 85 pts.), *A. niger* (u 9 pts.), *A. flavus* (u 7 pts.), *A. terreus* (u 6 pts.), *A. glaucus* (u 1 pt.), *A. nidulans* (u 1 pt.) oraz *A. sydowii* (u 1 pt.).

Należy podkreślić, iż większość pacjentów włączonych do badania stanowią pacjenci onkologiczni.

## 8.5 Interwencja

Opis interwencji ocenianej w badaniu GCA przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9 Charakterystyka interwencji (GCA)

Badanie	Interwencja	Opis interwencji	Ocena efektu leczenia
GCA	VOR	VOR podawany dożylnie w dawce 6 mg/kg masy ciała dwa razy dziennie w dniu 1., następnie 4 mg/kg masy ciała dwa razy dziennie przez co najmniej 7 dni, dalej pacjenci przechodzili na doustną postać worykonazolu w dawce 200 mg dwa razy dziennie	12 tyg.
	AMFB	AMFB (konwencjonalna amfoterycyna B) podawana dożylnie w dawce od 1,0-1,5 mg na kg masy ciała raz dziennie	

W przypadku wystąpienia braku odpowiedzi na leczenie lub nietolerancji badanych leków na początku badania możliwa była zmiana tzw. „switch” na inną terapię przeciwgrzybiczą i jej dalsze kontynuowanie w trakcie badania. Przerwanie leczenia było możliwe w przypadku wystąpienia: epizodów ciężkich działań niepożądanych, wzrostu poziomu kreatyniny we krwi, zwiększenia poziomu aminotransferazy.

Mediana czasu trwania leczenia worykonazolem wynosiła 77 dni (zakres od 2 do 84 dni), w tym w postaci dożylnej średnio 10 dni (zakres od 2 do 78 dni). Średnia dawka dzienna dla VOR w postaci dożylnej wynosiła 7,87 mg na kilogram masy ciała i dla VOR w postaci doustnej wynosiła 416 mg (zakres od 200 do 750 mg).

Mediana czasu trwania leczenia AMFB wynosiła 10 dni (zakres od 1 do 84 dni) średnia dawka dzienna 0,97 mg na kilogram masy ciała (zakres od 0,27 do 1,50 mg). Podczas pierwszych 14 dni leczenia, podawanie AMFB zostało zawieszono na więcej niż 1 dzień u 13 pacjentów.

Tabela 10 Liczba pacjentów, którzy przeszli „switch” na inną terapię przeciwgrzybiczą (GCA)

Badanie	Interwencja	Inne leki przeciwgrzybicze, N				
		Konwencjonalna amfoterycyna B	Lipidowa postać amfoterycyny B	Itrakonazol	Kombinacja różnych leków	Łącznie
GCA	VOR	20	14	17	1	52
	AMFB	47	47	38	22	107

Dodatkowo w odnalezionej publikacji *Patterson 2005* analizowano m.in. przyczyny przejścia na inną terapię przeciwgrzybiczą. Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 11 Przyczyny zmiany na inną terapię przeciwgrzybiczą (GCA)\*

Badanie	Interwencja	Przyczyny zmiany terapii, N			
		Nietolerancja leczenia	Niezadawalająca odpowiedź na leczenie	Długotrwała supresja	Inne
GCA	VOR	16	19	14	3
	AMFB	72	21	10	4

\*Publikacja *Patterson 2005*

## 8.6 Skuteczność kliniczna

Analiza skuteczności klinicznej została przeprowadzona na podstawie oceny najważniejszych, istotnych klinicznie punktów końcowych ocenianych w publikacji. Poniżej przedstawiono charakterystykę punktów końcowych ocenianych w próbie klinicznej GCA.

Tabela 12 Charakterystyka punktów końcowych z zakresu skuteczności klinicznej uwzględnionych w analizie (GCA)

Punkt końcowy	Opis	Sposób przedstawienia wyników
Wskaźnik przeżycia	3 miesięczny wskaźnik przeżycia pacjentów. Wyniki przedstawione dla populacji zgodnej z definicją aspergilozy zaproponowanej przez badaczy badania GCA i zgodnej z definicją wg wytycznych EORTC/MSG 2008.	Odsetek pacjentów, HR (95% CI)
Zgony	Liczba i odsetek pacjentów, u których odnotowano zgon z podziałem na przyczynę po 12 tyg. obserwacji.	RR/RB (95% CI)
Pozytywna odpowiedź na leczenie	Liczba i odsetek chorych, którzy spełnili kryteria pozytywnej odpowiedzi na leczenie: całkowita odpowiedź na leczenie i częściowa odpowiedź na leczenie. Wyniki przedstawione dla populacji zgodnej z definicją aspergilozy zaproponowanej przez badaczy badania GCA i zgodnej z definicją wg wytycznych EORTC/MSG 2008.	RR/RB (95% CI), Różnica pomiędzy VOR a AMFB (95% CI)
Całkowita odpowiedź na leczenie	Liczba i odsetek chorych, którzy spełnili kryteria całkowitej odpowiedzi na leczenie. Poprawa objawów klinicznych i poprawa >90% zmian wywołanych przez aspergilozę widocznych w badaniu	RR/RB (95% CI)

Punkt końcowy	Opis	Sposób przedstawienia wyników
	radiologicznym.	
Częściowa odpowiedź na leczenie	Liczba i odsetek chorych, którzy spełnili kryteria częściowej odpowiedzi na leczenie. Kliniczna poprawa >50% objawów widocznych w badaniu radiologicznym.	RR/RB (95% CI)
Negatywna odpowiedź na leczenie	Liczba i odsetek chorych, którzy spełnili kryteria negatywnej odpowiedzi na leczenie: stabilizacja choroby, niepowodzenie leczenia i niejednoznaczna odpowiedź na leczenie. Wyniki przedstawione dla populacji zgodnej z definicją aspergilozy zaproponowanej przez badaczy badania GCA i zgodnej z definicją wg wytycznych EORTC/MSG 2008.	RR/RB (95% CI)
Stabilizacja choroby	Liczba i odsetek pacjentów, u których stwierdzono brak poprawy choroby względem wartości wyjściowych lub poprawa <50%.	RR/RB (95% CI)
Niepowodzenie leczenia	Liczba i odsetek pacjentów, u których stwierdzono pogorszenie choroby.	RR/RB (95% CI)
Niejednoznaczna odpowiedź na leczenie	Liczba i odsetek pacjentów, u których stwierdzono niejednoznaczną odpowiedź na leczenie.	RR/RB (95% CI)

Wyniki dla większości punktów końcowych z zakresu skuteczności klinicznej zostały przedstawione dla zmodyfikowanej populacji ITT.

### 8.6.1 3-miesięczny wskaźnik przeżycia

W badaniu GCA oceniano 3-miesięczny wskaźnik przeżycia. Wyniki zostały przedstawione dla ogólnej populacji pacjentów z inwazyjną aspergilozą (wg definicji aspergilozy zaproponowanej przez autorów badania GCA i dla definicji zgodnej z kryteriami EORTC/MSG 2008).

Tabela 13 Wyniki skuteczności klinicznej – 3 miesięczny wskaźnik przeżycia, VOR vs AMFB (GCA)

Punkt końcowy	Interwencja	Oceńa efektu leczenia	N	n (%)	HR (95% CI)	GRADE
3-miesięczny wskaźnik przeżycia	VOR	12 tyg.	144	42 (29,2)	0,59	Wysoka

\* Populacja pacjentów z inwazyjną aspergilozą (definicja aspergilozy wg kryteriów autorów badania GCA)



	AMFB		133	56 (42,1)	(0,40; 0,88)	
<b>Populacja pacjentów z aspergilozą (definicja aspergilozy wg wytycznych EORTC/MSG 2008)</b>						
	VOR	12 tyg.	179	47 (26,3)	0,57	Wysoka
	AMFB		164	67 (40,9)	(0,39; 0,82)	

<sup>1</sup>Nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych; <sup>2</sup>Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym; <sup>3</sup>Duże prawdopodobieństwo, że część badań nie została opublikowana; <sup>4</sup>Wykazanie zależności efektu od dawki; <sup>5</sup>Niezgodność definicji punktu końcowego

W okresie trwania badania GCA odnotowano znacząco mniej zgonów w grupie VOR niż w grupie otrzymującej AMFB niezależnie od zastosowanej definicji aspergilozy. Obliczone przez autorów badania GCA hazardy względne wynoszą odpowiednio: 0,59 (95%CI: 0,40; 0,88) dla definicji GCA oraz 0,57 (95% CI: 0,39; 0,82). W związku z tym, prawdopodobieństwo wystąpienia zgonu jest mniejsze w grupie VOR i stanowi odpowiednio: 59% i 57% tego prawdopodobieństwa w grupie AMFB. Otrzymany wynik wykazuje znamienność statystyczną na korzyść ocenianej interwencji.

Poniżej zaprezentowano również wyniki dla omawianego punktu końcowego w następujących podgrupach:

- Populacja pacjentów z prawdopodobną aspergilozą (definicja aspergilozy wg wytycznych EORTC/MSG 2008);
- Populacja pacjentów z możliwą aspergilozą (definicja aspergilozy wg kryteriów zaproponowanych przez autorów badania GCA);
- Populacja pacjentów z możliwą aspergilozą (definicja aspergilozy wg wytycznych EORTC/MSG 2008);
- Populacja pacjentów z potwierdzoną aspergilozą (definicja aspergilozy wg kryteriów zaproponowanych przez autorów badania GCA);
- Populacja pacjentów z potwierdzoną aspergilozą (definicja aspergilozy wg wytycznych EORTC/MSG 2008);
- Populacja pacjentów z możliwą lub potwierdzoną aspergilozą (definicja aspergilozy wg wytycznych EORTC/MSG 2008);
- Populacja pacjentów z allogenicznym przeszczepem krwiotwórczych komórek macierzystych) definicja aspergilozy wg wytycznych EORTC/MSG 2008);

Tabela 14 Wyniki skuteczności klinicznej – 3 miesięczny wskaźnik przeżycia, VOR vs AMFB (GCA)

Punkt końcowy	Interwencja	Ocena efektu leczenia	N	n (%)	HR (95% CI)	Istotność statystyczna	GRADE
	<b>Populacja pacjentów z prawdopodobną aspergilozą (definicja aspergilozy wg wytycznych EORTC/MSG 2008)</b>						

3-miesięczny wskaźnik przeżycia	VOR	12 tyg.	55	10 (18,2)	0,53 (0,25; 1,15)	0,11	Średnia	
	AMFB		51	16 (31,4)				
	<u>Populacja pacjentów z możliwą aspergilozą (definicja aspergilozy wg kryteriów autorów badania GCA)</u>							
	VOR	12 tyg.	77	19 (24,7)	0,57* (0,33; 1,00)*	-	Średnia	
	AMFB		92	35 (38)				
	<u>Populacja pacjentów z możliwą aspergilozą (definicja aspergilozy wg wytycznych EORTC/MSG 2008)</u>							
	VOR	12 tyg.	89	24 (27)	0,61 (0,37; 1,00)	-	Średnia	
	AMFB		89	42 (47,2)				
	<u>Populacja pacjentów z potwierdzoną aspergilozą (definicja aspergilozy wg wytycznych EORTC/MSG 2008)</u>							
	VOR	12 tyg.	67	22 (32,8)	0,55 (0,30; 1,00)	-	Średnia	
	AMFB		41	21 (51,2)				
	<u>Populacja pacjentów z potwierdzoną aspergilozą (definicja aspergilozy wg wytycznych EORTC/MSG 2008)</u>							
	VOR	12 tyg.	35	13 (37,1)	0,44 (0,19; 1,00)	-	Średnia	
	AMFB		24	10 (42,1)				
	<u>Populacja pacjentów z możliwą lub potwierdzoną aspergilozą (definicja aspergilozy wg wytycznych EORTC/MSG 2008)</u>							
	VOR	12 tyg.	124	37 (29,8)	0,58 (0,38; 0,88)	0,010	Średnia	
	AMFB		113	51 (45,1)				
	<u>Populacja pacjentów z allogenicznym przeszczepem krwiotwórczych komórek macierzystych (definicja aspergilozy wg wytycznych EORTC/MSG 2008)</u>							
VOR	12 tyg.	41	13 (31,7)	0,35 (0,17; 0,66)	0,0017	Średnia		
AMFB		34	22 (64,7)					

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych; <sup>1</sup>Nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych; <sup>2</sup>Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym; <sup>3</sup>Duże prawdopodobieństwo, że część badań nie została opublikowana; <sup>4</sup>Wykazanie zależności efektu od dawki; <sup>5</sup>Niezgodność definicji punktu końcowego; <sup>6</sup>Publikacja Herbrecht 2015

Niezależnie od analizowanej subpopulacji odnotowano znacząco mniej zgonów w grupie VOR niż AMFB.

## 8.6.2 Zgony

W dokumencie EMA "Vfend: EPAR - Scientific Discussion" dodatkowo przedstawiono zgony z podziałem na przyczynę. Wyniki zostały zaprezentowane dla populacji mITT. Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 15 Wyniki skuteczności klinicznej – zgony z podziałem na przyczynę po 12 tyg. od rozpoczęcia terapii, VOR vs AMFB (GCA)^

Punkt końcowy	Interwencja	Ocena efektu leczenia	N	n (%)	RR* (95% CI)	NNT* (95% CI)	GRADE
<b>Populacja mITT</b>							
Zgony z powodu aspergilozy	VOR	12 tyg.	144	22 (15,3)	0,52 (0,33; 0,83)	8 (5; 25)	Wysoka
	AMFB		133	39 (29,3)			
Zgony niezwiązane z aspergilozą pomimo dowodów aktywnego zakażenia <i>Aspergillus</i>	VOR		144	13 (9,0)	1,33 (0,59; 3,02)	-	Wysoka
	AMFB		133	9 (6,8)			
Zgony niezwiązane z aspergilozą i brak szczytkowych dowodów zakażenia <i>Aspergillus</i>	VOR		144	8 (5,6)	1,85 (0,57; 5,99)	-	Wysoka
	AMFB		133	4 (3,0)			
Zgony z powodów nieokreślonych	VOR		144	9 (6,3)	2,08 (0,66; 6,59)	-	Wysoka
	AMFB		133	4 (3,0)			

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych; ^dokument EMA "Vfend: EPAR - Scientific Discussion" †Nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych; ‡Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym; †Duże prawdopodobieństwo, że część badań nie została opublikowana; \*Wykazanie zależności efektu od dawki; †Niezgoda definicji punktu końcowego

Znacząco mniejszą częstość zgonów z powodu aspergilozy odnotowywano w grupie VOR w porównaniu do grupy leczonej AMFB (15,3% vs 29,3%). Obliczone ryzyko względne dla tego punktu końcowego wynosi 0,52 (95% CI: 0,33; 0,83), oznacza to, iż ryzyko wystąpienia zgonu z powodu aspergilozy w grupie pacjentów leczonych VOR stanowi 52% tego ryzyka w grupie AMFB. Obliczony parametr NNT wynosi 8 (95% CI: 5; 25), zatem lecząc 8 pacjentów VOR zamiast AMFB przez okres 12 tyg. uniknie się 1 dodatkowego przypadku wystąpienia ww. punktu końcowego.

W przypadku pozostałych zgonów z innych przyczyn przeprowadzona analiza statystyczna nie wykazała znamienności statystycznej.

### 8.6.3 Pozytywna odpowiedź na leczenie

Uzyskanie pozytywnej odpowiedzi na leczenie oceniano w analizowanej próbie klinicznej po 12 tygodniach od rozpoczęcia leczenia. Wyniki zostały przedstawione dla populacji ITT oraz mITT.

Badanie GCA (Herbrecht 2002) zostało zaprojektowane w celu wykazania 2 hipotez „non-inferiority” i „superiority”.

- 1) Hipoteza „non-inferiority”: worykonazol jest „nie mniej skuteczny” niż amfoterycyna B w przypadku, gdy różnica absolutna pomiędzy VOR a AMFB dla punktu końcowego pozytywna odpowiedź na leczenie wyniesie >20% przy dolnej granicy przedziału ufności (test dwustronny z przedziałem ufności 95%);
- 2) Hipoteza „superiority”: worykonazol wykazuje „wyższą skuteczność” niż amfoterycyna B w przypadku, gdy różnica będzie wynosić powyżej zera pomiędzy proporcją całkowitej lub częściej odpowiedzi na leczenie w grupie VOR a proporcją w grupie AMFB przy dolnej granicy przedziału ufności (test dwustronny z przedziałem ufności 95%).

Wyniki przedstawione dla populacji zgodnej z definicją aspergilozy zaproponowanej przez badaczy badania GCA i zgodnej z definicją wg wytycznych EORTC/MSG 2008.

Tabela 16 Wyniki skuteczności klinicznej –pozytywna odpowiedź na leczenie po 12 tyg. od rozpoczęcia terapii, VOR vs AMFB (GCA)

Punkt końcowy	Interwencja	Ocena efektu leczenia	N	n (%)	RB (95% CI)	NNT* (95% CI)	GRADE
Pozytywna odpowiedź na leczenie	<u>Populacja pacjentów z aspergiloza (definicja aspergilozy wg kryteriów autorów badania GCA) - populacja ITT</u>						
	VOR	12 tyg.	197	98* (49,7)	1,79 (1,37; 2,33)	5 (4; 8)	Wysoka
	AMFB		194	54* (27,8)			
	<u>Populacja pacjentów z aspergiloza (definicja aspergilozy wg kryteriów autorów badania GCA) - populacja mITT</u>						
	VOR	12 tyg.	144	76 (52,8)	1,67 (1,25; 2,24)	5 (3; 10)	Wysoka
	AMFB		133	42 (31,6)			
	<u>Populacja pacjentów z aspergiloza (definicja aspergilozy wg wytycznych EORTC/MSG 2008)</u>						
	VOR	12 tyg.	179	98 (54,7)	1,83 (1,40; 2,40)	4 (3; 27)	Wysoka
	AMFB		164	49 (29,9)			



\*Obliczono na podstawie dostępnych danych; <sup>1</sup>Niepreżyjane oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych; <sup>2</sup>Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym; <sup>3</sup>Duże prawdopodobieństwo, że część badań nie została opublikowana; <sup>4</sup>Wykazanie zależności efektu od dawki; <sup>5</sup>Niezgodność definicji punktu końcowego

Obliczona przez autorów badania GCA (Herbrecht 2002) absolutna różnica dla punktu końcowego pozytywna odpowiedź na leczenie (definicja aspergilozy wg kryteriów autorów badania GCA - populacji mITT) wynosi 21,2% (95% CI: 10,4%; 32,9%) co oznacza, że w badaniu wykazano zarówno hipotezę „non-inferiority” (różnica >20%) jak i hipotezę „superiority” (różnica >0).

Odsetki pacjentów z pozytywną odpowiedzią na leczenie były wyższe w grupie VOR niż w grupie AMFB. Obliczone korzyści względne dla tego punktu końcowego wynoszą odpowiednio: 1,79 (95% CI: 1,37; 2,33) – (definicja aspergilozy wg kryteriów autorów badania GCA - populacja ITT), 1,67 (95% CI: 1,25; 2,24) – (definicja aspergilozy wg kryteriów autorów badania GCA - populacja mITT), 1,83 (95% CI: 1,40; 2,40) – (definicja aspergilozy wg wytycznych EORTC/MSG 2008). Oznacza to, iż prawdopodobieństwo wystąpienia pozytywnej odpowiedzi na leczenie w grupie pacjentów leczonych VOR jest odpowiednio: 1,79, 1,67, 1,83 razy wyższe od tego prawdopodobieństwa w grupie AMFB. Obliczone korzyści względne są na korzyść ocenianej interwencji.

Obliczone parametry NNT wynoszą odpowiednio: 5 (95% CI: 4; 8), 5 (95% CI: 3; 10) oraz 4 (95% CI: 3; 27). Zatem lecząc odpowiednio: 5, 5 oraz 4 pacjentów VOR przez okres 12 tygodni uzyska się po 1 dodatkowym przypadku pozytywnej odpowiedzi na leczenie we wszystkich analizowanych populacjach.

Niska górna wartość przedziału ufności dla pozytywnej odpowiedzi na leczenie dla populacji: ITT, mITT może sugerować o istotności klinicznej wyników.

Mając na uwadze wielkość wartości *margin* (20% różnica) wyznaczoną dla badania, a wskazującą na minimalną różnicę między porównywanymi interwencjami, która jest istotna klinicznie, można również wnioskować, iż worykonazol jest nie tylko statystycznie, ale również klinicznie skuteczniejszy niż schematy terapeutyczne z wykorzystaniem amfoterycyny B w zakresie osiągania odpowiedzi na leczenie.

Ponadto, zaprezentowano pozytywną odpowiedź na leczenie dla 8 subpopulacji. Szczegółowe dane zawarto w tabeli poniżej.

Tabela 17 Wyniki skuteczności klinicznej – pozytywna odpowiedź na leczenie po 12 tyg. od rozpoczęcia terapii, VOR vs AMFB (GCA)

Punkt końcowy	Interwencja	Ocena efektu leczenia	N	n (%)	RB* (95% CI)	NNT* (95% CI)	GRADE
	Populacja pacjentów z potwierdzoną aspergilozą (definicja aspergilozy wg kryteriów autorów badania GCA)						



Pozytywna odpowiedź na leczenie	VOR	12 tyg.	67	30*(44,8)	2,29 (1,17; 4,51)	4 (3; 13)	Średnia <sup>2</sup>	
	AMFB		41	8*(19,5)				
	<u>Populacja pacjentów z potwierdzona aspergiloza (definicja aspergilozy wg wytycznych EORTC/MSG 2008)</u>							
	VOR	12 tyg.	35	13 (37,1)	1,49 (0,66; 3,36)	9 (3; 10)	Średnia <sup>2</sup>	
	AMFB		24	6 (25,0)				
	<u>Populacja pacjentów z prawdopodobna aspergiloza (definicja aspergilozy wg kryteriów autorów badania GCA)</u>							
	VOR	12 tyg.	77	46*(59,7)	1,62 (1,17; 2,23)	5 (3; 13)	Średnia	
	AMFB		92	34*(37,0)				
	<u>Populacja pacjentów z prawdopodobna aspergiloza (definicja aspergilozy wg wytycznych EORTC/MSG 2008)</u>							
	VOR	12 tyg.	89	49 (55,1)	2,13 (1,43; 3,17)	4 (3; 7)	Średnia	
	AMFB		89	23 (25,8)				
	<u>Populacja pacjentów z możliwa aspergiloza (definicja aspergilozy wg wytycznych EORTC/MSG 2008)</u>							
	VOR	12 tyg.	55	36 (65,5)	1,67 (1,13; 2,47)	4 (3; 13)	Średnia	
	AMFB		51	20 (39,2)				
	<u>Populacja pacjentów z możliwa lub potwierdzona aspergiloza (definicja aspergilozy wg wytycznych EORTC/MSG 2008)</u>							
	VOR	12 tyg.	124	62 (50,0)	1,95 (1,36; 2,79)	5 (3; 9)	Średnia	
AMFB	113		22 (25,7)					
<u>Populacja pacjentów z neutropenia (definicja aspergilozy wg kryteriów autorów badania GCA)</u>								
VOR	12 tyg.	65	33*(50,8)	1,60 (1,03; 2,49)	6 (3; 50)	Średnia		
AMFB		60	19*(31,7)					
<u>Populacja pacjentów bez neutropenii (definicja aspergilozy wg kryteriów autorów badania GCA)</u>								
VOR	12 tyg.	79	43*(54,3)	1,73 (1,17; 2,56)	5 (3; 13)	Średnia		
AMFB		73	23*(31,5)					

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych; <sup>1</sup>Nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych; <sup>2</sup>Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym; <sup>3</sup>Duże prawdopodobieństwo, że część badań nie została opublikowana; <sup>4</sup>Wykazanie zależności efektu od dawki; <sup>5</sup>Niezgodność definicji punktu końcowego

Obliczone korzyści względne wynoszą odpowiednio: 2,29 (95% CI: 1,17; 4,51) - populacja pacjentów z potwierdzoną aspergilozą (definicja aspergilozy wg kryteriów autorów badania GCA), 1,49 (95% CI: 0,66; 3,36) - populacja pacjentów z potwierdzoną aspergilozą (definicja aspergilozy wg wytycznych EORTC/MSG 2008); 1,62 (95% CI: 1,17; 2,23) - populacja pacjentów z prawdopodobną aspergilozą (definicja aspergilozy wg kryteriów autorów badania GCA); 2,13 (95% CI: 1,43; 3,17); populacja pacjentów z prawdopodobną aspergilozą (definicja aspergilozy wg wytycznych EORTC/MSG 2008); 1,67 (95% CI: 1,13; 2,47) populacja pacjentów z możliwą aspergilozą (definicja aspergilozy wg wytycznych EORTC/MSG 2008); 1,95 (95% CI: 1,36; 2,79) - populacja pacjentów z możliwą lub potwierdzoną aspergilozą (definicja

aspergilozy wg wytycznych EORTC/MSG 2008); 1,60 (95% CI: 1,03; 2,49) - populacja pacjentów z neutropenią (definicja aspergilozy wg kryteriów autorów badania GCA) oraz 1,73 (95% CI: 1,17; 2,56) - populacja pacjentów bez neutropenii (definicja aspergilozy wg kryteriów autorów badania GCA).

Oznacza to, iż prawdopodobieństwo wystąpienia pozytywnej odpowiedzi na leczenie w grupie pacjentów leczonych VOR jest odpowiednio: 2,29, 1,49, 1,62, 2,13, 1,67, 1,95, 1,60 oraz 1,73 razy wyższe od tego prawdopodobieństwa w grupie AMFB. Obliczone korzyści względne są na korzyść ocenianej interwencji.

Obliczone parametry NNT wynoszą odpowiednio: 4 (95% CI: 3; 13); 9 (95% CI: 3; 10); 5 (95% CI: 3; 13); 4 (95% CI: 3; 7); 4 (95% CI: 3; 13); 5 (95% CI: 3; 9); 6 (95% CI: 3; 50); 5 (95% CI: 3; 13). Zatem lecząc odpowiednio: 4, 9, 5, 4, 4, 5, 6 oraz 5 pacjentów VOR przez okres 12 tygodni uzyska się po 1 dodatkowym przypadku pozytywnej odpowiedzi na leczenie we wszystkich analizowanych populacjach.

Dodatkowo, w podgrupie pacjentów z prawdopodobną aspergilozą, wraz z dowodami na obecność objawów typu „halo” bez potwierdzenia mikrobiologicznego u większego odsetka pacjentów w grupie VOR (67,4%) odnotowano pozytywną odpowiedź na leczenie w porównaniu do grupy AMFB (42,9%).

Wyniki na korzyść worykonazolu dla pozytywnej odpowiedzi na leczenie uzyskano także w subpopulacjach: allogeniczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych (32,4% VOR vs 13,3% AMFB), infekcje płucne (54,5% VOR vs 34,2% AMFB), infekcje pozapłucne (42,9% VOR vs 12,5% AMFB), neutropeniczne zaburzenia układu krwiotwórczego (63% VOR vs 38,1% AMFB) oraz inne zaburzenia układ odpornościowego (50% VOR vs 31,6% AMFB).

Dodatkowo w badaniu GCA analizowano zadowalającą odpowiedź na leczenie w początkowej fazie randomizacji. Obliczona przez autorów badania GCA absolutna różnica dla ww. punktu końcowego wynosiła 31,7% (95% CI: 21,1%; 42,6%). Wyniki dla populacji ITT były podobne. Zbliżone wyniki uzyskano również dla populacji zdefiniowanej wg EORTC/MSG 2008 gdzie absolutna różnica wynosiła 33,5% (95% CI: 23,2; 43,8).

#### 8.6.4 Całkowita odpowiedź na leczenie

W tabeli poniżej przedstawiono ocenę całkowitej odpowiedzi na leczenie po 12 tyg. od rozpoczęcia leczenia. Wyniki zostały zaprezentowane dla definicji aspergilozy wg kryteriów zaproponowanych przez autorów badania GCA. Szczegółowe dane zawarto w tabeli poniżej.

Tabela 18 Wyniki skuteczności klinicznej – całkowita odpowiedź na leczenie po 12 tyg. od rozpoczęcia terapii, VOR vs AMFB (GCA)

Punkt końcowy	Interwencja	Ocena efektu leczenia	N	n (%)	RB* (95% CI)	GRADE
<b>Populacja mITT</b>						
Całkowita odpowiedź na leczenie	VOR	12 tyg.	144	30 (20,8)	1,26 (0,77; 2,07)	Wysoka
	AMFB		133	22 (16,5)		

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych; <sup>1</sup>Nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych; <sup>2</sup>Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym; <sup>3</sup>Duże prawdopodobieństwo, że część badań nie została opublikowana; <sup>4</sup>Wykazanie zależności efektu od dawki; <sup>5</sup>Niezgodność definicji punktu końcowego

Mając powyższe na uwadze można stwierdzić, iż większy odsetek pacjentów, u których stwierdzono całkowitą odpowiedź na leczenie odnotowano w grupie VOR (20,8%) w porównaniu do grupy AMFB (16,5%). Obliczony parametr korzyści względnej (RB) wynosi 1,26 (95% CI: 0,77; 2,07) i nie wykazuje istotności statystycznej.

#### 8.6.5 Częściowa odpowiedź na leczenie

Ocenę częściowej odpowiedzi na leczenie po 12 tygodniach analizowano dla definicji aspergilozy wg kryteriów zaproponowanych przez autorów badania GCA. Szczegółowe dane zawarto w tabeli poniżej.

Tabela 19 Wyniki skuteczności klinicznej – częściowa odpowiedź na leczenie po 12 tyg. od rozpoczęcia terapii, VOR vs AMFB (GCA)

Punkt końcowy	Interwencja	Ocena efektu leczenia	N	n (%)	RB* (95% CI)	NNT* (95% CI)	GRADE
<b>Populacja mITT</b>							
Częściowa odpowiedź na leczenie	VOR	12 tyg.	144	46 (31,9)	2,22 (1,33; 3,40)	6 (4; 15)	Wysoka <sup>2</sup>
	AMFB		133	20 (15,0)			

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych; <sup>1</sup>Nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych; <sup>2</sup>Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym; <sup>3</sup>Duże prawdopodobieństwo, że część badań nie została opublikowana; <sup>4</sup>Wykazanie zależności efektu od dawki; <sup>5</sup>Niezgodność definicji punktu końcowego

Odsetki pacjentów z częściową odpowiedzią na leczenie były wyższe w grupie VOR niż w grupie AMFB. Obliczona korzyść względna dla tego punktu końcowego wynosi 2,22 (95% CI: 1,33; 3,40). Oznacza to, iż prawdopodobieństwo wystąpienia częściowej odpowiedzi na leczenie w grupie pacjentów leczonych

VOR jest 2,22 razy wyższe od tego prawdopodobieństwa w grupie AMFB. Obliczona korzyść względna jest na korzyść ocenianej interwencji.

Obliczony parametr NNT wynosi 6 (95% CI: 4; 15), zatem lecząc 6 pacjentów VOR przez okres 12 tygodni po rozpoczęciu terapii uzyska się 1 dodatkowy przypadek częściowej odpowiedzi na leczenie. Niska górna wartość przedziału ufności może sugerować o istotności klinicznej wyników.

### 8.6.6 Negatywna odpowiedź na leczenie

W badaniu GCA jako punkt końcowy oceniano negatywną odpowiedź na leczenie. Wyniki zostały przedstawione dla ogólnej populacji pacjentów z inwazyjną aspergilozą (wg definicji aspergilozy zaproponowanej przez autorów badania GCA i dla definicji zgodnej z kryteriami EORTC/MSG 2008).

Szczegółowe dane odnośnie analizowanego punktu końcowego zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 20 Wyniki skuteczności klinicznej – negatywna odpowiedź na leczenie po 12 tyg. od rozpoczęcia terapii, VOR vs AMFB (GCA)

Punkt końcowy	Interwencja	Ocena efektu leczenia	N	n (%)	RR* (95% CI)	NNT* (95% CI)	GRADE	
<b>Populacja pacjentów z aspergilozą (definicja aspergilozy wg kryteriów autorów badania GCA - populacja mITT)</b>								
Negatywna odpowiedź na leczenie	VOR	12 tyg.	144	68 (47,2)	0,69 (0,56; 0,85)	5 (3; 10)	Wysoka	
	AMFB		133	91 (68,4)				
	<b>Populacja pacjentów z aspergilozą (definicja aspergilozy wg wytycznych EORTC/MSG 2008)</b>							
	VOR	12 tyg.	179	81 (45,3)	0,65 (0,53; 0,78)	4 (3; 7)	Wysoka	
	AMFB		164	115 (70,1)				
	<b>Populacja pacjentów z możliwą aspergilozą (definicja aspergilozy wg wytycznych EORTC/MSG 2008)</b>							
	VOR	12 tyg.	55	19 (34,5)	0,57 (0,37; 0,87)	4 (3; 13)	Średnia	
	AMFB		51	31 (60,8)				
	<b>Populacja pacjentów z możliwą lub potwierdzoną aspergilozą (definicja aspergilozy wg wytycznych EORTC/MSG 2008)</b>							
	VOR	12 tyg.	124	62 (50,0)	0,67 (0,55; 0,83)	5 (3; 9)	Średnia	
	AMFB		113	84 (74,3)				

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych; <sup>1</sup>Nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych; <sup>2</sup>Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym; <sup>3</sup>Duże prawdopodobieństwo, że część badań nie została opublikowana; <sup>4</sup>Wykazanie zależności efektu od dawki; <sup>5</sup>Niezgodność definicji punktu końcowego

Obliczone ryzyka względne wynoszą odpowiednio: 0,69 (95% CI: 0,56; 0,85), 0,65 (95% CI: 0,53; 0,78); 0,57 (95% CI: 0,37; 0,87) oraz 0,67 (95% CI: 0,55;



0,83) oznacza to, iż ryzyko wystąpienia negatywnej odpowiedzi na leczenie w grupie pacjentów leczonych VOR stanowi odpowiednio: 69%, 65%, 57%, oraz 67% tego ryzyka w grupie AMFB. Obliczone parametry NNT wynoszą odpowiednio: 5 (95% CI: 3; 10); 4 (95% CI: 3; 7); 4 (95% CI: 3; 13) oraz 5 (95% CI: 3; 9) Zatem lecząc odpowiednio: 5, 4, 4 oraz 5 pacjentów VOR zamiast AMFB przez okres 12 tyg. uniknie się 1 dodatkowego przypadku wystąpienia negatywnej odpowiedzi na leczenie.

### 8.6.7 Stabilizacja choroby

Poniżej zebrano informacje na temat liczby i odsetka pacjentów, u których zaobserwowano stabilizację choroby. Wyniki zaprezentowano dla definicji aspergilozy wg kryteriów zaproponowanych przez autorów badania GCA. Szczegółowe dane odnośnie analizowanego punktu końcowego zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 21 Wyniki skuteczności klinicznej – stabilizacja choroby po 12 tyg. od rozpoczęcia terapii, VOR vs AMFB (GCA)

Punkt końcowy	Interwencja	Ocena efektu leczenia	N	n (%)	RR* (95% CI)	GRADE
<b>Populacja mITT</b>						
Stabilizacja choroby	VOR	12 tyg.	144	8 (5,6)	0,92 (0,36; 2,39)	Wysoka
	AMFB		133	8 (6,0)		

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych; <sup>1</sup>Nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych; <sup>2</sup>Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym; <sup>3</sup>Duże prawdopodobieństwo, że część badań nie została opublikowana; <sup>4</sup>Wykazanie zależności efektu od dawki; <sup>5</sup>Niezgodność definicji punktu końcowego

Zaobserwowano zbliżony odsetek pacjentów, u których wystąpiła stabilizacja choroby pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi (VOR vs AMFB). Obliczone ryzyko względne wynosi 0,92 (95% CI: 0,36; 2,39) i nie wykazuje znamienności statystycznej wyników.

### 8.6.8 Niepowodzenie leczenia

Poniżej w tabeli zaprezentowano liczby i odsetki pacjentów, u których stwierdzono niepowodzenie leczenia po 12 tygodniach od rozpoczęcia terapii. Wyniki zostały przedstawione dla definicji aspergilozy wg kryteriów zaproponowanych przez autorów badania GCA. Szczegółowe dane odnośnie analizowanego punktu końcowego zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 22 Wyniki skuteczności klinicznej – niepowodzenie leczenia po 12 tyg. od rozpoczęcia terapii, VOR vs AMFB (GCA)

Punkt końcowy	Interwencja	Ocena efektu leczenia	N	n (%)	RR* (95% CI)	NNT* (95% CI)	GRADE
<b>Populacja mITT</b>							
Niepowodzenie leczenia	VOR	12 tyg.	144	55 (38,2)	0,65 (0,51; 0,84)	5 (4; 12)	Wysoka
	AMFB		133	78 (58,6)			

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych; <sup>1</sup>Nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych; <sup>2</sup>Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym; <sup>3</sup>Duże prawdopodobieństwo, że część badań nie została opublikowana; <sup>4</sup>Wykazanie zależności efektu od dawki; <sup>5</sup>Niezgodność definicji punktu końcowego

Obliczone ryzyko względne wynosi 0,65 (95% CI: 0,51; 0,84) oznacza to, iż ryzyko wystąpienia niepowodzenia leczenia w grupie pacjentów leczonych VOR stanowi 65% tego ryzyka w grupie AMFB. Obliczony parametr NNT wynosi 5 (95% CI: 4; 12). Zatem lecząc 5 pacjentów VOR zamiast AMFB przez okres 12 tyg. uniknie się 1 dodatkowego przypadku niepowodzenia leczenia.

#### 8.6.9 Niejednoznaczna odpowiedź na leczenie

W badaniu GCA analizowano jako punkt końcowy niejednoznaczną odpowiedź na leczenie po 12 tygodniach od rozpoczęcia terapii. Wyniki zostały przedstawione dla definicji aspergilozy wg kryteriów zaproponowanych przez autorów badania GCA. Szczegółowe dane odnośnie analizowanego punktu końcowego zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 23 Wyniki skuteczności klinicznej – niejednoznaczna odpowiedź na leczenie po 12 tyg. od rozpoczęcia terapii, VOR vs AMFB (GCA)

Punkt końcowy	Interwencja	Ocena efektu leczenia	N	n (%)	RR* (95% CI)	GRADE	
<b>Populacja mITT</b>							
Niejednoznaczna odpowiedź na leczenie	VOR	12 tyg.	144	5 (3,5)	0,92 (0,27; 3,12)	Wysoka	
	AMFB		133	5 (3,8)			

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych; <sup>1</sup>Nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych; <sup>2</sup>Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym; <sup>3</sup>Duże prawdopodobieństwo, że część badań nie została opublikowana; <sup>4</sup>Wykazanie zależności efektu od dawki; <sup>5</sup>Niezgodność definicji punktu końcowego

Zaobserwowano zbliżony odsetek pacjentów, u których wystąpiła niejednoznaczna odpowiedź na leczenie pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi (VOR vs AMFB). Obliczone ryzyko względne wynosi 0,92 (95% CI: 0,27; 3,12) i nie wykazuje znamienności statystycznej wyników.



## 8.7 Bezpieczeństwo kliniczne

Analiza bezpieczeństwa została oparta o następujące punkty końcowe: utrata pacjentów z badania wraz uwzględnieniem przyczyny, ciężkie działania niepożądane potencjalnie związane z zastosowanym leczeniem. Analiza ITT zachowana wyłącznie dla punktu końcowego utrata pacjentów z badania, którzy nie zostali włączeni do populacji mITT safety.

Dla pozostałych punktów końcowych wyniki przedstawiono na populację mITT safety (czyli wszyscy pacjenci, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę analizowanych interwencji).

12 pacjentów nie uwzględniono w analizie bezpieczeństwa (3 pts. w grupie VOR i 9 pts. w grupie AMFB).

W tabeli przedstawiono zestawienie analizowanych punktów końcowych z zakresu bezpieczeństwa.

Tabela 24 Charakterystyka punktów końcowych z zakresu bezpieczeństwa uwzględnionych w analizie (GCA)

Punkt końcowy	Opis	Spółób przedstawienia wyników
Utrata pacjentów z badania	Liczba i odsetek pacjentów, których utracono z badania i nie zostali włączeni do analizy mITT oraz odsetki pacjentów, którzy przyjęli dawkę badanego leku, ale nie ukończyli badania.	RR/RB (95% CI)
Ciężkie działania niepożądane	Liczba i odsetki pacjentów, u których wystąpiły ciężkie działania niepożądane związane najprawdopodobniej z zastosowanym leczeniem.	RR/RB (95% CI)
Działania niepożądane	Liczba i odsetki pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane ogółem, zaburzenia widzenia, halucynacje lub uczucie splątania oraz reakcje skórne.	RR/RB (95% CI)

### 8.7.1 Utrata pacjentów z badania

Autorzy badania GCA analizowali dla 12-tygodniowego okresu obserwacji odsetki pacjentów, których utracono z badania i nie zostali włączeni do analizy mITT oraz odsetki pacjentów, którzy przyjęli dawkę badanego leku, ale nie ukończyli badania. Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 25 Wyniki bezpieczeństwa klinicznego – utrata pacjentów z badania po 12 tyg. od rozpoczęcia terapii, VOR vs AMFB (GCA)

Punkt końcowy	Interwencja	Opis efektu leczenia	N	n (%)	RR* (95% CI)	NNT* (95% CI)	GRADE
<b>Populacja ITT</b>							
Utrata pacjentów, którzy nie zostali włączeni do analizy mITT	VOR	12 tyg.	197	50 (25,4)*	0,95 (0,68; 1,32)		Wysoka
	AMFB		194	52 (26,8)*			
<b>Populacja mITT (safety)</b>							
Utrata pacjentów, którzy przyjęli dawkę leku <sup>^</sup>	VOR	12 tyg.	194	80 (41)	0,79 (0,63; 0,98)	10 (5; 100)	Wysoka
	AMFB		185	97 (52)			

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych <sup>^</sup>dokument EMA "Vfend : EPAR - Scientific Discussion" <sup>1</sup>Nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych; <sup>2</sup>Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym; <sup>3</sup>Duże prawdopodobieństwo, że część badań nie została opublikowana; <sup>4</sup>Wykazanie zależności efektu od dawki; <sup>5</sup>Niezgodność definicji punktu końcowego

Większy odsetek pacjentów, których utracono z badania, a przyjęli dawkę badanego leku był większy w grupie AMFB (52%) w porównaniu do grupy VOR (41%).

Obliczone ryzyko względne wynosi 0,79 (95% CI: 0,63; 0,98), oznacza to, iż ryzyko wystąpienia ww. punktu końcowego w grupie pacjentów leczonych VOR stanowi 79% tego ryzyka w grupie AMFB. Obliczony parametr NNT wynosi: 10 (95% CI: 5; 100). Zatem lecząc 10 pacjentów VOR zamiast AMFB przez okres 12 tyg. uniknie się 1 dodatkowego przypadku wystąpienia ww. punktu końcowego.

Obliczone ryzyko względne dla utraty z badania pacjentów, którzy nie zostali włączeni do analizy mITT nie wykazało znamienności statystycznej.

Łącznie 102 pacjentów utracono z badania i nie zostało włączonych do analizy mITT ze względu, iż nie posiadali oni potwierdzonego rozpoznania inwazyjnej aspergilozy na początku badania.

Najczęstszą przyczyną utraty pacjentów z badania, którzy nie zostali włączeni do analizy ITT był brak potwierdzenia obecności objawów „halo” lub objawu powietrznego półksiężyca na początku badania u pacjentów z brakiem dowodów patologicznych lub mykologicznych (35 pts w grupie VOR i 25 w grupie AMFB). Inne przyczyny to: niewystarczające dowody z badania mykologicznego (10 pts. W grupie VOR i 15 pts. w grupie AMFB); brak dowodów zakażenia płuc lub zatok w badaniu radiologicznym (1 pt. w grupie VOR i 4 pts. w grupie AMFB); brak w dokumentacji medycznej informacji o obecności neutropenii lub informacji o upośledzeniu odporności przed badaniem początkowym (4 pts. w grupie VOR i 8 pts. w grupie AMFB).

### 8.7.2 Ciężkie działania niepożądane

Autorzy badania GCA analizowali dla 12-tygodniowego okresu obserwacji odsetki pacjentów, u których wystąpiły ciężkie działania niepożądane związane najprawdopodobniej z zastosowanym leczeniem.

Tabela 26 Wyniki bezpieczeństwa klinicznego – ciężkie działania niepożądane prawdopodobnie związane z zastosowanym leczeniem po 12 tyg. od rozpoczęcia terapii, VOR vs AMFB (GCA)

Parametr	Interwencja	Ocena efektu leczenia	N	n (%)*	RR* (95% CI)	NNT* (95% CI)	GRADE																																																																																						
<b>Populacja mITT safety</b>																																																																																													
Ciężkie działania niepożądane ogółem	VOR	12 tyg.	194	26 (13,4)	0,55 (0,36; 0,85)	10 (6; 34)	Wysoka																																																																																						
	AMFB		185	45 (24,3)				Niewydolność nerek	VOR	194	2 (1,03)	0,10 (0,02; 0,42)	12 (8; 20)	Wysoka	AMFB	185	19 (10,3)	Hipokalemia	VOR	194	0 (0)	0,13 (0,03; 0,63)^		Wysoka	AMFB	185	6 (3,2)	Inne zaburzenia metaboliczne (hipoglikemia, hipalbuminemia, pogorszenie niewydolności naderczy lub kwasica metaboliczna)	VOR	194	4 (2,1)	1,87 (0,37; 9,39)		Wysoka	AMFB	185	2 (1,08)	Zaburzenia wątroby	VOR	194	7 (3,6)	1,67 (0,50; 5,53)		Wysoka	AMFB	185	4 (1,08)	Układowe działania niepożądane (gorączka, dreszcze, reakcja anafilaktyczna, osłabienie, lub ból mięśni)	VOR	194	1 (0,5)	0,21 (0,05; 0,84)^		Wysoka	AMFB	185	7 (3,8)	Duszności	VOR	194	0 (0)	0,13 (0,02; 0,91)^		Wysoka	AMFB	185	4 (1,08)	Zaburzenia przewodu pokarmowego (nudności, wymioty, zaburzenia smaku, ból brzucha lub trzustki)	VOR	194	4 (2,1)	3,21 (0,55; 18,70)^		Wysoka	AMFB	185	1 (0,5)	Niedociśnienie	VOR	194	1 (0,5)	7,05 (0,14; 355,90)^		Wysoka	AMFB	185	0 (0)	Zaburzenia hematologiczne (małopłytkowość, eozynofilia, lub zaostrzenie napadowej nocnej hemoglobinurii)	VOR	194	2 (1,03)	1,86 (0,19; 18,04)^	
Niewydolność nerek	VOR		194	2 (1,03)	0,10 (0,02; 0,42)	12 (8; 20)	Wysoka																																																																																						
	AMFB		185	19 (10,3)				Hipokalemia	VOR	194	0 (0)	0,13 (0,03; 0,63)^		Wysoka	AMFB	185	6 (3,2)	Inne zaburzenia metaboliczne (hipoglikemia, hipalbuminemia, pogorszenie niewydolności naderczy lub kwasica metaboliczna)	VOR	194	4 (2,1)	1,87 (0,37; 9,39)		Wysoka	AMFB	185	2 (1,08)	Zaburzenia wątroby	VOR	194	7 (3,6)	1,67 (0,50; 5,53)		Wysoka	AMFB	185	4 (1,08)	Układowe działania niepożądane (gorączka, dreszcze, reakcja anafilaktyczna, osłabienie, lub ból mięśni)	VOR	194	1 (0,5)	0,21 (0,05; 0,84)^		Wysoka	AMFB	185	7 (3,8)	Duszności	VOR	194	0 (0)	0,13 (0,02; 0,91)^		Wysoka	AMFB	185	4 (1,08)	Zaburzenia przewodu pokarmowego (nudności, wymioty, zaburzenia smaku, ból brzucha lub trzustki)	VOR	194	4 (2,1)	3,21 (0,55; 18,70)^		Wysoka	AMFB	185	1 (0,5)	Niedociśnienie	VOR	194	1 (0,5)	7,05 (0,14; 355,90)^		Wysoka	AMFB	185	0 (0)	Zaburzenia hematologiczne (małopłytkowość, eozynofilia, lub zaostrzenie napadowej nocnej hemoglobinurii)	VOR	194	2 (1,03)	1,86 (0,19; 18,04)^		Wysoka	AMFB	185	1 (0,5)						
Hipokalemia	VOR		194	0 (0)	0,13 (0,03; 0,63)^		Wysoka																																																																																						
	AMFB		185	6 (3,2)				Inne zaburzenia metaboliczne (hipoglikemia, hipalbuminemia, pogorszenie niewydolności naderczy lub kwasica metaboliczna)	VOR	194	4 (2,1)	1,87 (0,37; 9,39)		Wysoka	AMFB	185	2 (1,08)	Zaburzenia wątroby	VOR	194	7 (3,6)	1,67 (0,50; 5,53)		Wysoka	AMFB	185	4 (1,08)	Układowe działania niepożądane (gorączka, dreszcze, reakcja anafilaktyczna, osłabienie, lub ból mięśni)	VOR	194	1 (0,5)	0,21 (0,05; 0,84)^		Wysoka	AMFB	185	7 (3,8)	Duszności	VOR	194	0 (0)	0,13 (0,02; 0,91)^		Wysoka	AMFB	185	4 (1,08)	Zaburzenia przewodu pokarmowego (nudności, wymioty, zaburzenia smaku, ból brzucha lub trzustki)	VOR	194	4 (2,1)	3,21 (0,55; 18,70)^		Wysoka	AMFB	185	1 (0,5)	Niedociśnienie	VOR	194	1 (0,5)	7,05 (0,14; 355,90)^		Wysoka	AMFB	185	0 (0)	Zaburzenia hematologiczne (małopłytkowość, eozynofilia, lub zaostrzenie napadowej nocnej hemoglobinurii)	VOR	194	2 (1,03)	1,86 (0,19; 18,04)^		Wysoka	AMFB	185	1 (0,5)																
Inne zaburzenia metaboliczne (hipoglikemia, hipalbuminemia, pogorszenie niewydolności naderczy lub kwasica metaboliczna)	VOR		194	4 (2,1)	1,87 (0,37; 9,39)		Wysoka																																																																																						
	AMFB		185	2 (1,08)				Zaburzenia wątroby	VOR	194	7 (3,6)	1,67 (0,50; 5,53)		Wysoka	AMFB	185	4 (1,08)	Układowe działania niepożądane (gorączka, dreszcze, reakcja anafilaktyczna, osłabienie, lub ból mięśni)	VOR	194	1 (0,5)	0,21 (0,05; 0,84)^		Wysoka	AMFB	185	7 (3,8)	Duszności	VOR	194	0 (0)	0,13 (0,02; 0,91)^		Wysoka	AMFB	185	4 (1,08)	Zaburzenia przewodu pokarmowego (nudności, wymioty, zaburzenia smaku, ból brzucha lub trzustki)	VOR	194	4 (2,1)	3,21 (0,55; 18,70)^		Wysoka	AMFB	185	1 (0,5)	Niedociśnienie	VOR	194	1 (0,5)	7,05 (0,14; 355,90)^		Wysoka	AMFB	185	0 (0)	Zaburzenia hematologiczne (małopłytkowość, eozynofilia, lub zaostrzenie napadowej nocnej hemoglobinurii)	VOR	194	2 (1,03)	1,86 (0,19; 18,04)^		Wysoka	AMFB	185	1 (0,5)																										
Zaburzenia wątroby	VOR		194	7 (3,6)	1,67 (0,50; 5,53)		Wysoka																																																																																						
	AMFB		185	4 (1,08)				Układowe działania niepożądane (gorączka, dreszcze, reakcja anafilaktyczna, osłabienie, lub ból mięśni)	VOR	194	1 (0,5)	0,21 (0,05; 0,84)^		Wysoka	AMFB	185	7 (3,8)	Duszności	VOR	194	0 (0)	0,13 (0,02; 0,91)^		Wysoka	AMFB	185	4 (1,08)	Zaburzenia przewodu pokarmowego (nudności, wymioty, zaburzenia smaku, ból brzucha lub trzustki)	VOR	194	4 (2,1)	3,21 (0,55; 18,70)^		Wysoka	AMFB	185	1 (0,5)	Niedociśnienie	VOR	194	1 (0,5)	7,05 (0,14; 355,90)^		Wysoka	AMFB	185	0 (0)	Zaburzenia hematologiczne (małopłytkowość, eozynofilia, lub zaostrzenie napadowej nocnej hemoglobinurii)	VOR	194	2 (1,03)	1,86 (0,19; 18,04)^		Wysoka	AMFB	185	1 (0,5)																																				
Układowe działania niepożądane (gorączka, dreszcze, reakcja anafilaktyczna, osłabienie, lub ból mięśni)	VOR		194	1 (0,5)	0,21 (0,05; 0,84)^		Wysoka																																																																																						
	AMFB		185	7 (3,8)				Duszności	VOR	194	0 (0)	0,13 (0,02; 0,91)^		Wysoka	AMFB	185	4 (1,08)	Zaburzenia przewodu pokarmowego (nudności, wymioty, zaburzenia smaku, ból brzucha lub trzustki)	VOR	194	4 (2,1)	3,21 (0,55; 18,70)^		Wysoka	AMFB	185	1 (0,5)	Niedociśnienie	VOR	194	1 (0,5)	7,05 (0,14; 355,90)^		Wysoka	AMFB	185	0 (0)	Zaburzenia hematologiczne (małopłytkowość, eozynofilia, lub zaostrzenie napadowej nocnej hemoglobinurii)	VOR	194	2 (1,03)	1,86 (0,19; 18,04)^		Wysoka	AMFB	185	1 (0,5)																																														
Duszności	VOR	194	0 (0)	0,13 (0,02; 0,91)^		Wysoka																																																																																							
	AMFB	185	4 (1,08)				Zaburzenia przewodu pokarmowego (nudności, wymioty, zaburzenia smaku, ból brzucha lub trzustki)	VOR	194	4 (2,1)	3,21 (0,55; 18,70)^		Wysoka	AMFB	185	1 (0,5)	Niedociśnienie	VOR	194	1 (0,5)	7,05 (0,14; 355,90)^		Wysoka	AMFB	185	0 (0)	Zaburzenia hematologiczne (małopłytkowość, eozynofilia, lub zaostrzenie napadowej nocnej hemoglobinurii)	VOR	194	2 (1,03)	1,86 (0,19; 18,04)^		Wysoka	AMFB	185	1 (0,5)																																																									
Zaburzenia przewodu pokarmowego (nudności, wymioty, zaburzenia smaku, ból brzucha lub trzustki)	VOR	194	4 (2,1)	3,21 (0,55; 18,70)^		Wysoka																																																																																							
	AMFB	185	1 (0,5)				Niedociśnienie	VOR	194	1 (0,5)	7,05 (0,14; 355,90)^		Wysoka	AMFB	185	0 (0)	Zaburzenia hematologiczne (małopłytkowość, eozynofilia, lub zaostrzenie napadowej nocnej hemoglobinurii)	VOR	194	2 (1,03)	1,86 (0,19; 18,04)^		Wysoka	AMFB	185	1 (0,5)																																																																			
Niedociśnienie	VOR	194	1 (0,5)	7,05 (0,14; 355,90)^		Wysoka																																																																																							
	AMFB	185	0 (0)				Zaburzenia hematologiczne (małopłytkowość, eozynofilia, lub zaostrzenie napadowej nocnej hemoglobinurii)	VOR	194	2 (1,03)	1,86 (0,19; 18,04)^		Wysoka	AMFB	185	1 (0,5)																																																																													
Zaburzenia hematologiczne (małopłytkowość, eozynofilia, lub zaostrzenie napadowej nocnej hemoglobinurii)	VOR	194	2 (1,03)	1,86 (0,19; 18,04)^		Wysoka																																																																																							
	AMFB	185	1 (0,5)																																																																																										

Parametr	Interwencja	Ocena efektu leczenia	N	n (%) <sup>*</sup>	RR* (95% CI)	NNT* (95% CI)	GRADE																
Wysypka	VOR	-	194	1 (0,5)	7,05 (0,14; 355,90) <sup>^</sup>	-	Wysoka																
	AMFB		185	0 (0)				Zaburzenia neurologiczne (postępująca encefalopatia omarany lub zespół Guillain-Barré)	VOR	194	2 (1,03)	1,86 (0,19; 18,04) <sup>^</sup>	-	Wysoka	AMFB	185	1 (0,5)	Zaburzenia widzenia	VOR	194	2 (1,3)	7,09 (0,44; 113,87) <sup>^</sup>	-
Zaburzenia neurologiczne (postępująca encefalopatia omarany lub zespół Guillain-Barré)	VOR		194	2 (1,03)	1,86 (0,19; 18,04) <sup>^</sup>	-	Wysoka																
	AMFB		185	1 (0,5)				Zaburzenia widzenia	VOR	194	2 (1,3)	7,09 (0,44; 113,87) <sup>^</sup>	-	Wysoka	AMFB	185	0 (0)						
Zaburzenia widzenia	VOR		194	2 (1,3)	7,09 (0,44; 113,87) <sup>^</sup>	-	Wysoka																
	AMFB		185	0 (0)																			

<sup>\*</sup>Obliczono na podstawie dostępnych danych; <sup>^</sup>Obliczono metodą OR Peto; <sup>1</sup>Nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych; <sup>2</sup>Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym; <sup>3</sup>Duże prawdopodobieństwo, że część badań nie została opublikowana; <sup>4</sup>Wykazanie zależności efektu od dawki; <sup>5</sup>Niezgodność definicji punktu końcowego

Ciężkie działania niepożądane ogółem występowały częściej w grupie AMFB (24,3%) niż w grupie VOR (13,4%). Zaburzenia czynności nerek najczęściej występowały w grupie AMFB, natomiast zaburzenia wątroby w grupie VOR.

Obliczone ryzyka względne dla niewydolności nerek i ciężkich działań niepożądanych wynoszą odpowiednio: 0,10 (95% CI: 0,02; 0,42) i 0,55 (95% CI: 0,36; 0,85) oznacza to, iż ryzyko wystąpienia ww. punktów końcowych w grupie pacjentów leczonych VOR stanowi odpowiednio: 10% i 55% tego ryzyka w grupie AMFB. Wyniki są istotne na korzyść ocenianej interwencji.

Obliczone parametry NNT wynoszą: 12 (95% CI: 8; 20) i 10 (95% CI: 6; 34). Zatem lecząc odpowiednio 12 i 5 pacjentów VOR zamiast AMFB przez okres 12 tyg. uniknie się 1 dodatkowego przypadku wystąpienia ciężkich działań niepożądanych ogółem oraz epizodów niewydolności nerek.

Obliczone ilorazy szans OR Peto dla układowych działań niepożądanych, duszności i hipokaliemii wynoszą odpowiednio: 0,21 (95% CI: 0,05; 0,84) i 0,13 (95% CI: 0,02; 0,91), 0,13 (95% CI: 0,03; 0,63). A zatem szanse wystąpienia ww. punktów końcowych stanowią odpowiednio 21%, 13% i 13% analogicznych szans w grupie AMFB. Otrzymane wyniki są istotne statystycznie na korzyść ocenianej interwencji.

Dla pozostałych punktów końcowych obliczone ryzyka względne i ilorazy szans Peto nie wykazują znamienności statystycznej wyników.

### 8.7.3 Działania niepożądane ogółem

Autorzy badania GCA analizowali dla 12-tygodniowego okresu obserwacji liczbę działań niepożądanych najprawdopodobniej związanych z zastosowanym leczeniem. Ze względu, iż wyniki przedstawiono, jako liczbę zdarzeń nie było



możliwe przeprowadzenie analizy statystycznej. Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 27 Wyniki bezpieczeństwa klinicznego – działania niepożądane najprawdopodobniej związane z zastosowanym leczeniem po 12 tyg. od rozpoczęcia terapii, VOR vs AMFB (GCA)

Punkt końcowy	Interwencja	Ocena efektu leczenia	N	Liczba zdarzeń	Istotność statystyczna p	GRADE
Populacja mITT safety						
Działania niepożądane	VOR	12 tyg.	194	343	0,02	Średnia <sup>1</sup>
	AMFB		185	421		

<sup>1</sup>Nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych; <sup>2</sup>Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym; <sup>3</sup> Duże prawdopodobieństwo, że część badań nie została opublikowana; <sup>4</sup>Wykazanie zależności efektu od dawki; <sup>5</sup>Niezgodność definicji punktu końcowego

Znacznie mniej działań niepożądanych, które zostały uznane przez badaczy za prawdopodobnie związane z zastosowanym leczeniem obserwowano w grupie VOR (343 zdarzenia) niż w grupie AMFB (421 zdarzenia).

Ponadto, należy zwrócić uwagę, iż średni czas trwania terapii VOR był znacznie dłuższy niż AMFB (mediana:77 dni vs 10 dni).

#### 8.7.4 Zaburzenia widzenia

Autorzy badania GCA analizowali dla 12–tygodniowego okresu obserwacji liczbę i odsetek pacjentów, u których wystąpiły zaburzenia widzenia. Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 28 Wyniki bezpieczeństwa klinicznego – zaburzenia widzenia po 12 tyg. od rozpoczęcia terapii, VOR vs AMFB (GCA)

Punkt końcowy	Interwencja	Ocena efektu leczenia	N	n (%)	RR* (95% CI)	NNH* (95% CI)	GRADE
Populacja mITT safety							
Zaburzenia widzenia	VOR	12 tyg.	194	87 (44,8)	10,37 (5,17; 20,79)	3 (3; 4)	Wysoka <sup>2</sup>
	AMFB		185	8 (4,3)			

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych; <sup>1</sup>Nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych; <sup>2</sup> Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym; <sup>3</sup> Duże prawdopodobieństwo, że część badań nie została opublikowana; <sup>4</sup> Wykazanie zależności efektu od dawki; <sup>5</sup>Niezgodność definicji punktu końcowego

Zaburzenia widzenia były częstsze w grupie pacjentów otrzymujących VOR w porównaniu do grupy otrzymującej AMFB (p<0,001). Najczęstszymi zaburzeniami widzenia były: niewyraźne widzenie, zmieniona percepcja



wzrokowa, zmieniona percepcja kolorów i światłowstręt. Należy zaznaczyć, iż wszystkie zaburzenia widzenia były przemijające i ustępowały samoistnie.

Obliczone ryzyko względne wynosi 10,37 (95% CI: 5,17; 20,79) co oznacza, iż prawdopodobieństwo wystąpienia zaburzeń widzenia jest 10,37 razy większe w grupie VOR niż w grupie AMFB.

Obliczony parametr NNH wynosi 3 (95% CI: 3; 4), a zatem lecząc 3 pacjentów VOR zamiast AMFB przez okres 12 tyg., należy spodziewać się 1 dodatkowego przypadku wystąpienia ww. punktu końcowego.

### 8.7.5 Halucynacje lub uczucie splątania

W badaniu GCA poddano ocenie liczbę i odsetek pacjentów, u których wystąpiły halucynacje lub uczucie splątania. Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 29 Wyniki bezpieczeństwa klinicznego – halucynacje lub uczucie splątania po 12 tyg. od rozpoczęcia terapii, VOR vs AMFB (GCA)

Punkt końcowy	Interwencja	Ocena efektu leczenia	N	n (%)	RR* (95% CI)	GRADE
<b>Populacja mITT safety</b>						
Halucynacje lub uczucie splątania	VOR	12 tyg.	194	13 (7,0)*	2,48 (0,90; 6,82)	Wysoka
	AMFB		185	5 (3,0)*		

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych; <sup>1</sup>Nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych; <sup>2</sup> Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym; <sup>3</sup> Duże prawdopodobieństwo, że część badań nie została opublikowana; <sup>4</sup> Wykazanie zależności efektu od dawki; <sup>5</sup>Niezgodność definicji punktu końcowego

Halucynacje lub uczucie splątania były częstsze w grupie pacjentów otrzymujących VOR w porównaniu do grupy otrzymującej AMFB.

Obliczone ryzyko względne wynosi 2,48 (95% CI: 0,90; 6,82) i nie wykazuje istotności statystycznej.

### 8.7.6 Gorączka lub dreszcze

W próbie klinicznej GCA analizowano gorączkę lub dreszcze. Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 30 Wyniki bezpieczeństwa klinicznego – gorączka lub dreszcze po 12 tyg. od rozpoczęcia terapii, VOR vs AMFB (GCA)

Punkt końcowy	Interwencja	Ocena efektu leczenia	N	n (%)	RR* (95% CI)	NNT* (95% CI)	GRADE
<b>Populacja mITT safety</b>							
Gorączka lub dreszcze	VOR	12 tyg.	194	6 (3,1)	0,12 (0,05; 0,28)	5 (4; 7)	Wysoka <sup>2</sup>
	AMFB		185	46 (24,9)			

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych; <sup>1</sup>Nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych; <sup>2</sup>Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym; <sup>3</sup>Duże prawdopodobieństwo, że część badań nie została opublikowana; <sup>4</sup>Wykazanie zależności efektu od dawki; <sup>5</sup>Niezgodność definicji punktu końcowego

Znacząco większy odsetek pacjentów z gorączką lub dreszczami obserwowano w grupie AMFB niż w grupie VOR. Obliczone ryzyko względne wynosi 0,12 (95% CI: 0,05; 0,28) oznacza to, iż ryzyko wystąpienia gorączki lub epizodu dreszczy w grupie pacjentów leczonych VOR stanowi 12% tego ryzyka w grupie AMFB. Obliczony parametr NNT wynosi 5 (95% CI: 4; 7). Zatem lecząc 5 pacjentów VOR zamiast AMFB przez okres 12 tyg. uniknie się 1 dodatkowego przypadku wystąpienia gorączki lub epizodu dreszczy. Niska górna granica przedziału ufności może świadczyć o istotności klinicznej wyników.

### 8.7.7 Reakcje skórne

W próbie klinicznej GCA analizowano reakcje skórne (wysypka, świąd lub nadwrażliwość). Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 31 Wyniki bezpieczeństwa klinicznego – reakcje skórne po 12 tyg. od rozpoczęcia terapii, VOR vs AMFB (GCA)

Punkt końcowy	Interwencja	Ocena efektu leczenia	N	n (%)	RR* (95% CI)	NNH* (95% CI)	GRADE
<b>Populacja mITT safety</b>							
Reakcje skórne	VOR	12 tyg.	194	16 (8,2)	2,54 (1,02; 6,36)	20 (10; ∞)	Wysoka <sup>2</sup>
	AMFB		185	6 (3,2)			

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych; <sup>1</sup>Nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych; <sup>2</sup>Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym; <sup>3</sup>Duże prawdopodobieństwo, że część badań nie została opublikowana; <sup>4</sup>Wykazanie zależności efektu od dawki; <sup>5</sup>Niezgodność definicji punktu końcowego

Obliczone ryzyko względne wynosi 2,54 (95% CI: 1,02; 6,36) co oznacza, iż prawdopodobieństwo wystąpienia reakcji skórnych jest 2,54 razy większe w grupie VOR niż w grupie AMFB.

---

Obliczony parametr NNH wynosi 20 (95% CI:10;  $\infty$ ), a zatem lecząc 20 pacjentów VOR zamiast AMFB przez okres 12 tyg., należy spodziewać się 1 dodatkowego przypadku wystąpienia ww. punktu końcowego. Wysoka górna granica przedziału ufności może świadczyć o braku istotności klinicznej wyników.

## 8.8 Podsumowanie wyników analizy głównej

W wyniku systematycznego wyszukiwania odnaleziono 1 badanie kliniczne (GCA) spełniające kryteria włączenia do analizy, które stanowiło wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie kliniczne bezpośrednio porównujące skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo worykonazolu (VOR) z amfoterycyną B (AMFB) w leczeniu pacjentów z inwazyjną aspergilozą.

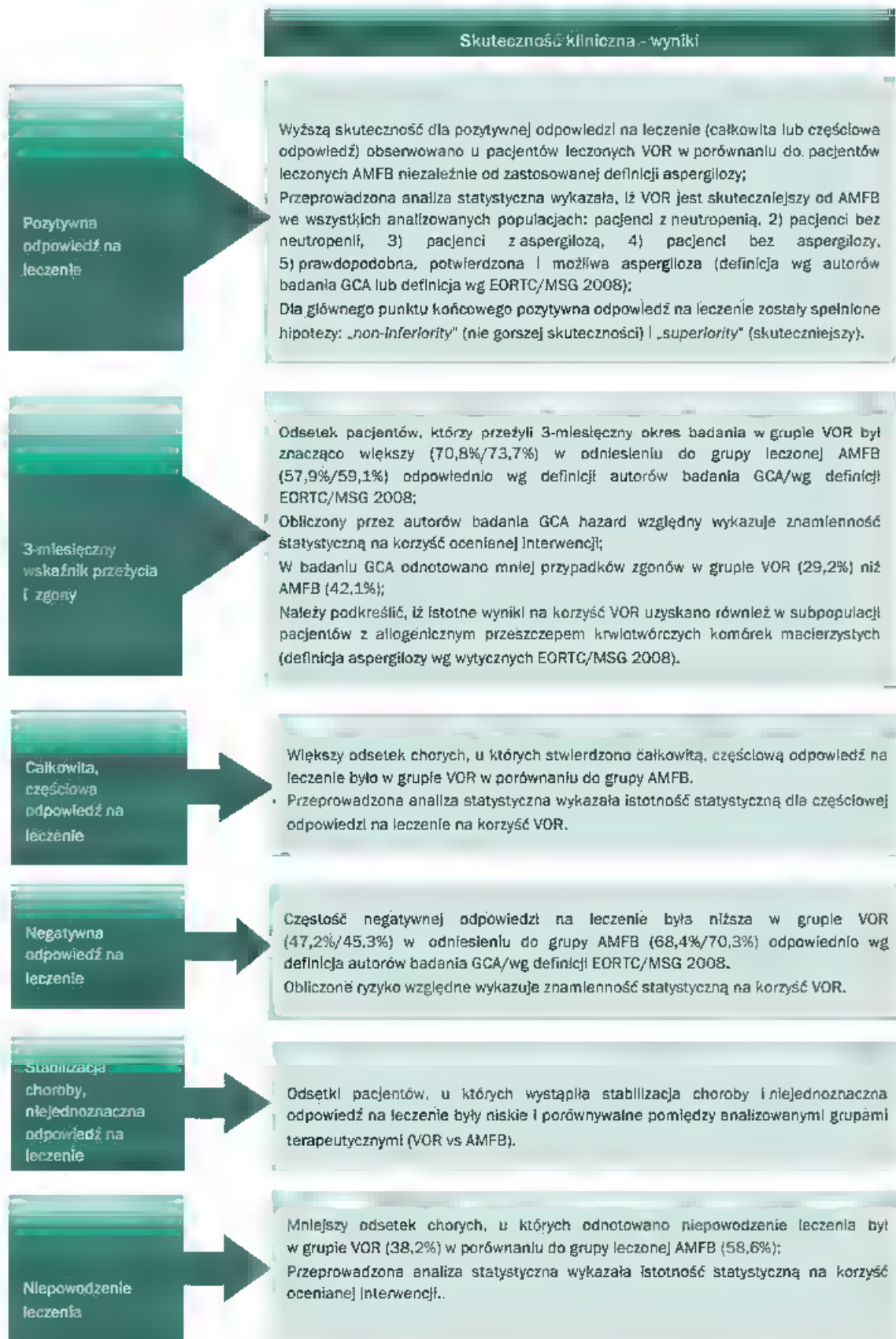
Populacja włączona do przeglądu jest tożsama ze wskazaniem rejestracyjnym.

Worykonazol podawano dożylnie w dawce nasycającej wynoszącej 6 mg/kg mc. co 12 godzin przez pierwsze 24 godziny, następnie leczenie kontynuowano dawką podtrzymującą wynoszącą 4 mg/kg mc. co 12 godzin przez co najmniej siedem dni. Leczenie mogło być następnie kontynuowane postacią doustną w dawce 200 mg co 12 godzin. Ze względu na dużą biodostępność doustnej postaci leku, możliwa jest zmiana pomiędzy dożylną, a doustną drogą podania leku, gdy jest to klinicznie wskazane [9].

Amfoterycyna B była podawana dożylnie w dawce od 1,0-1,5 mg na kg masy ciała raz dziennie.

Wyniki z badania GCA dla skuteczności (wskaźnik 3-miesięcznego przeżycia, pozytywna i negatywna odpowiedź na leczenie) klinicznej zostały przedstawione dla 2 różnych klasyfikacji aspergilozy: definicji aspergilozy zaproponowanej przez autorów badania GCA oraz definicji aspergilozy przyjętej przez wytyczne EORTC/MSG 2008

Poniżej przedstawiono wyniki dla głównych punktów końcowych dla skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa.





### Bezpieczeństwo kliniczne - wyniki

#### Utrata pacjentów z badania

W obu analizowanych grupach stwierdzono podobną częstość utrat pacjentów z badania, którzy nie zostali włączeni do analizy mITT (25,4%-26,8%). Najczęstszą przyczyną utraty pacjenta z badania był brak potwierdzenia obecności objawów „halo” lub objawu powietrznego półksiężyca na początku badania. Odsetek pacjentów, których utracono z badania, a przyjął dawkę badanego leku był większy w grupie AMFB (52%) w porównaniu do grupy VOR (41%).

#### Ciężkie działania niepożądane

Łącznie odnotowano 71 ciężkich działań niepożądanych (26 w grupie VOR i 43 w grupie AMFB). Obliczone ryzyko względne jest na korzyść VOR. Częstość występowania zaburzeń nerek, duszności, hipokaliemii, układowych działań niepożądanych była znacząco niższa w grupie VOR w porównaniu do grupy AMFB. Przeprowadzona analiza statystyczna wykazała znamienne wyniki na korzyść ocenianej interwencji.

#### Działania niepożądane ogółem, zaburzenia widzenia, gorączka lub dreszcze, halucynacje lub uczucie spięcia, reakcje skórne

Znacząco mniej działań niepożądanych, które zostały uznane przez badaczy za prawdopodobne związane z zastosowanym leczeniem obserwowano w grupie VOR (343 zdarzeń) niż w grupie AMFB (421 zdarzeń). Zaburzenia widzenia i reakcje skórne były częstsze w grupie pacjentów otrzymujących VOR w porównaniu do grupy otrzymującej AMFB ( $p < 0,001$ ). Należy podkreślić, iż wszystkie zaburzenia widzenia były przemijające i ustępowały samolotnie. Gorączka lub dreszcze znacznie częściej występowały w grupie AMFB (24,9%) niż w grupie VOR (3,1%). Obliczone ryzyko względne wykazuje znamienność statystyczną na korzyść VOR. Halucynacje lub uczucie spięcia były częstsze w grupie VOR (7,0%) niż AMFB (3,0%), przy czym obliczone ryzyko względne jest nieistotne statystycznie.

---

## 9 Analiza główna: worykonazol w porównaniu z amfoterycyną B/flukonazol w leczeniu kandydemii u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii

---

### 9.1 Wyniki wyszukiwania

W procesie wyszukiwania odnaleziono 1 pierwotne randomizowane badanie kliniczne (podtyp II A) spełniające kryteria włączenia do analizy: *Global Candidemia Study* (GCS). Próba kliniczna bezpośrednio porównuje efektywność kliniczną worykonazolu (VOR) ze schematem leczenia obejmującym amfoterycynę B, po której podawano flukonazol (AMFB/FLU) w leczeniu kandydemii, u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii.

## 9.2 Metodyka badania

Tabela 32 Charakterystyka badania włączonego do analizy głównej (GCS)

Metodyka	Opis
ID badania/nazwa	150-608 study/Global Candidemia Study (GCS)
Publikacja	Kulberg 2005 [22], protocol 150-608 „PharmWebsynopsis-final-16-September 2005” * [23]; Oude Lashof 2012 * * [24]
Sponsor	Pfizer
Stan upublicznienia	Lancet 2005; 366: 1435-42; Antimicrobial Agents and Chemotherapy, June 2012 Volume 56 Number 6, p. 3133-3137 * *
Miejsce badania	27 krajów, 103 ośrodki* (Ameryka Południowa, Ameryka Północna, Indie, Europa oraz południowo-wschodnia Azja)
Rodzaj i typ badania	RCT, II A, randomizowane, otwarte badanie kliniczne w schemacie grup równoległych
Okres obserwacji	Do 12 tygodni po zakończeniu terapii
Populacja	<p>Grupa badana:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>N=283 (populacja ITT)</li> <li>N=272 (populacja safety)</li> <li>N=248 (populacja mITT)</li> </ul> <p>Grupa kontrolna:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>N=139 (populacja ITT)</li> <li>N=131 (populacja safety)</li> <li>N=122 (populacja mITT)</li> </ul> <p>Zgodna z zarejestrowanym wskazaniami</p>

Metodyka	Opis
Efekty zdrowotne	<p>Zgodne z polskimi wytycznymi HTA</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wskaźnik sukcesu leczenia (ang. <i>success rate</i>) w 12 tyg. po zakończeniu terapii (ZT);</li> <li>• Wskaźnik sukcesu leczenia w ostatnim możliwym punkcie czasowym;</li> <li>• Wskaźnik sukcesy leczenia w różnych punktach czasowych (po ZT, w 2 i 6 tyg. po ZT);</li> <li>• Wskaźnik niepowodzenia leczenia po ZT;</li> <li>• Ujemny posiew krwi;</li> <li>• 14-tygodniowe przeżycie;</li> <li>• Rezygnacja z badania;</li> <li>• Ciężkie działania niepożądane;</li> <li>• Działania niepożądane.</li> </ul>
Opis metody randomizacji	<p>Tak</p> <p>Centralna randomizacja przy pomocy systemu komputerowego (2:1). Randomizacja przeprowadzona ze stratyfikacją ze względu na ośrodek (region 1: Ameryka Południowa, Ameryka Północna i Indie; region 2: Europa oraz południowo-wschodnia Azja).</p>
Opis metody zaślepienia	<p>Brak</p> <p>Badanie otwarte (open).</p>
Zaślepienie	<p>Brak</p> <p>Badacze oraz pacjenci nie wiedzieli przed włączeniem do badania i randomizacją, jakie leczenie zostanie zastosowane. Ze względu, iż analizowane interwencje różniły się formą podania nie było możliwe zastosowanie zaślepienia po randomizacji.</p>
Testowana hipoteza	<p>Tak</p> <p>Badanie zostało zaprojektowane w celu wykazania hipotezy „non-inferiority”. VOR jest „nie mniej skuteczny” od AMFB/FLU w przypadku, gdy dana granica przedziału ufności (test dwustronny z przedziałem ufności 95%) przy mocy testu wynoszącym 0,80 wykaże różnice w odpowiedzi na leczenie „wskaźnik sukcesu leczenia” pomiędzy analizowanymi grupami (VOR vs AMFB/FLU) przy marginesie porównywalności (ang. <i>margin</i>) wynoszącym powyżej -15%.</p> <p>Wskaźnik sukcesu leczenia na poziomie 65% został oszacowany podczas ostatniej oceny w okresie follow-up w obydwu analizowanych grupach terapeutycznych.</p>
Wielkość próby	<p>Tak</p> <p>Wielkość próby została oszacowana na 360 pacjentów (240 pts. w grupie VOR i 120 pts. w grupie AMFB/FLU) została osiągnięta.</p>
Ukrycie kodu alokacji	<p>Tak</p> <p>Zastosowanie randomizacji centralnej przy pomocy komputera sugeruje ukrycie kodu randomizacji.</p>

Metodyka	Opis	
Utrata pacjentów	Tak	Łącznie odnotowano 222 pacjentów (150 pts. w grupie VOR i 72 pts. w grupie AMFB/FLU), którzy zrezygnowali z badania. Główną przyczyną rezygnacji z badania był zgon (21% w grupie VOR i 27% w grupie AMFB/FLU).
Populacja ITT	Nie	Nie zachowana analiza ITT. Wyniki przedstawiono dla mITT, czyli wszystkich pacjentów, którzy mieli dodatni wynik posiewu krwi dla <i>Candida species</i> w ciągu 56h przed włączeniem do badania i otrzymali przynajmniej jedną dawkę badanego leku. W bezpieczeństwie również analiza ITT nie została zachowana. Populacja safety, czyli wszyscy pacjenci którzy przyjęli przynajmniej 1 dawkę badanego leku.
JADAD	3/5	Średnia wiarygodność. W sposób precyzyjny w publikacji <i>Kulberg 2005</i> i opisano metodę randomizacji, ustronność pacjentów z badania. Obniżona punktacja wynika z braku zastosowania metody podwójnego zaślepienia ( <i>double-blind</i> ) badania.



### 9.3 Ocena wiarygodności

Analiza wiarygodności danych została przeprowadzona przy pomocy skali JADAD.

Tabela 33 Ocena wiarygodności w skali JADAD – (GCS)

Kryteria	GCS
Czy badanie zostało opisane jako randomizowane?	tak
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa?	tak
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	nie
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	nie
Czy podano opis sposobu zaślepienia i czy przeprowadzono je prawidłowo?	nie
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	nie
Czy podano informacje o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	tak
Suma	3

### 9.4 Populacja

W tabeli poniżej zaprezentowano kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania.

Tabela 34 Kryteria włączenia i wykluczenia z badania (GCS)

Kryteria	GCS
Włączenia	<p>Pacjenci w wieku <math>\geq 12</math> lat z udokumentowaną kandydemią czyli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ dodatni wynik posiewu krwi dla <i>Candida species</i> pobrany do 96h przed rozpoczęciem badania;</li> <li>▪ objawy kliniczne zgodne z zakażeniem w ciągu 48h przed rozpoczęciem badania zdefiniowane jako: temperatura <math>&gt;37,8^{\circ}\text{C}</math> odnotowana przynajmniej 2 razy w odstępie co najmniej 4h od siebie, lub temperatura <math>\geq 38,6^{\circ}\text{C}</math> odnotowana przynajmniej 1 raz;</li> <li>▪ ciśnienie skurczowe <math>&lt;90</math> mmHg lub spadek skurczowego ciśnienia o co najmniej 30 mm Hg od wartości początkowej;</li> <li>▪ lub objawy reakcji zapalnej po stronie zakażonych <i>Candida species</i>;</li> <li>▪ zgoda na udział w badaniu.</li> </ul>
Wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ stosowanie przez przynajmniej 2 dni systemowego leczenia przeciwgrzybiczego w ciągu 96 h przed rozpoczęciem badania;</li> <li>▪ niepowodzenie wcześniejszego leczenia przeciwgrzybiczego zakażeń <i>Candida</i> w ramach badania;</li> <li>▪ mało prawdopodobne przeżycie nie dłużej niż 24h;</li> <li>▪ stosowanie leków powodujących interakcje, gdzie wystąpiła</li> </ul>

Kryteria	GCS
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ nadwrażliwość na leki z grupy azoli lub amfoterycyny B;</li> <li>▪ ciąża;</li> <li>▪ poziom neutrofilii <math>&lt;0,5 \times 10^9/L</math>;</li> <li>▪ AIDS, anemia aplastyczna, przewlekła choroba ziarniniakowa, umiarkowana;</li> <li>▪ lub ciężka wątroba choroby (fosfataza alkaliczna, aminotransferaza alaninowa, aminotransferaza asparaginianowa lub stężenia bilirubiny całkowitej <math>&gt; 5</math> razy od górnej granicy normy);</li> <li>▪ lub ciężka niewydolność nerek (stężenie kreatyniny w surowicy <math>&gt;220 \mu\text{mol/l}</math>).</li> </ul>

Zrandomizowano 422 pts.(283 pts. do grupy VOR i 139 pts. do grupy AMFB/FLU). Wyniki z badania przedstawiono dla 2 populacji:

- Populacja safety: wszyscy pacjenci, którzy przyjęli przynajmniej 1 dawkę badanego leku;
- Populacja mITT: wszyscy pacjenci, którzy mieli dodatni wynik posiewu krwi dla *Candida species* w ciągu 96h przed włączeniem do badania i otrzymali przynajmniej jedną dawkę badanego leku.

Tabela 35 Analizowane populacje (GCS)

Populacja	VOR	AMFB/FLU
Populacja safety	N=272	N=139
Populacja mITT	N=248	N=122

Charakterystyka wyjściowa pacjentów została przedstawiona dla mITT (ang. *modified intention-to-treat*), czyli zmodyfikowanej populacji ITT. Szczegółową charakterystykę populacji na wejściu do badania zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 36 Charakterystyka populacji włączonej do analizy (GCS)

Parametr	GCS	
	VOR	AMFB/FLU
N	248	122
Wiek w latach, średnia (zakres)	53,6 (13-90)	53,3 (13-87)
Płeć M/K, n (%)	145/103 (59/41)	71/51 (58/42)
Średnia liczba punktów w skali APACHE II (SD; zakres)	13,8 (6,5; 0-4)	14,7 (6,6; 2-36)
Czynniki predysponujące, n (%)	Zabieg operacyjny w obrębie jamy brzusznej	
	95 (38)	46 (38)

Parametr	GCS		
	VOR	AMFB/FLU	
Zabieg operacyjny w innym miejscu niż jama brzuszna	32 (13)	15 (12)	
Nie chirurgiczne	121 (49)	61 (50)	
Pacjenci na oddziale intensywnej terapii, n (%)	119 (48)	61 (50)	
Pacjenci wentylowani mechanicznie, n (%)	89 (36)	47 (39)	
Kandydemia, n (%)	239 (96)	117 (96)	
Kandydemia i inne miejsca inwazyjnej kandydemii, n (%)	9 (4)	5 (4)	
Patogeny, n (%)	<i>C. albicans</i>	107 (43)	63 (51)
	<i>Non-albicans Candida species</i>	150 (61)	61 (50)
	<i>C. tropicalis</i>	53 (21)	16 (13)
	<i>C. parapsilosis</i>	45 (18)	19 (16)
	<i>C. glabrata</i>	36 (15)	21 (17)
	<i>C. krusei</i>	4 (2)	1 (1)
	Inne <i>Candida species</i>	15 (6)	5 (4)
	≥2 <i>Candida species</i>	12 (5)	3 (3)

\*u niektórych pacjentów zakażonych > *Candida species*.

Populacja włączona do badania GCS jest tożsama ze wskazaniem rejestracyjnym. Pacjenci włączeni do obu analizowanych grup terapeutycznych (VOR vs AMFB/FLU) nie różnili się między sobą pod względem cech demograficznych i klinicznych. Wyjątek stanowi nieznacznie większa średnia w liczbie punktów w skali APACHE II w grupie AMFB/FLU. Ponad 50% pacjentów w obu analizowanych grupach terapeutycznych było zakażonych *non-albicans Candida species*.

## 9.5 Interwencja

Opis interwencji ocenianej w badaniu GCS przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 37 Charakterystyka interwencji (GCS)

Badanie	Interwencja	Opis interwencji	Ocena efektu leczenia
GCS	VOR	VOR podawany dożylnie w dawce 6 mg/kg masy ciała dwa razy dziennie przez 12h., następnie 3 mg/kg masy ciała dwa razy przez co najmniej 3 dni. Po 3 dniach pacjenci mogli przechodzić na doustną postać VOR w dawce 200 mg dwa razy dziennie.	Do 12 tyg. po ZT
	AMFB/FLU	AMFB podawana w dawce od 0,7-1,0 mg na kg masy ciała w infuzji od 2 do 6 godzin. Pacjenci następnie przechodzili na flukonazol podawany doustnie lub dożylnie w dawce 400 mg/kg masy ciała raz dziennie (minimum po 3 dniach, a maksimum po 7 dniach terapii AMFB).	

Pacjenci z grupy otrzymujący AMFB mogli zmienić na terapię FLU wcześniej w przypadku gdy:

- Pacjenci zarażeni izolatem wykazywali (lub wskazywano u nich w oparciu o gatunek) minimalne stężenie hamujące wynoszące 16 mg/l lub więcej pozostając na leczeniu amfoterycyną B;
- Pacjenci zakażeni *C. lusitaniae* mogli zmienić AMFB na FLU wcześniej niż 3 dnia;
- Pacjenci nietolerujący 3 dnia AMFB pomimo zmniejszenia szybkości wlewu i zastosowania dowolnej kombinacji z paracetamolem, ibuprofenem, difenhydraminą, hydrokortyzonem i petydyną mogli przejść na FLU nawet przed 4 dniem terapii.

Pacjentów leczono przez co najmniej 2 tygodnie po ostatnim dodatnim posiewie krwi z maksymalnym czasem trwania 8 tygodni. Chorych obserwowano przez okres do 12 tygodni po zakończeniu leczenia.

Mediana czasu trwania leczenia wynosiła 15 dni w obu analizowanych grupach terapeutycznych (zakres: 1-57 dni dla worykonazolu; 1-66 dni dla amfoterycyny B/ flukonazol). Mediana czasu trwania leczenia AMFB wynosiła 4 dni.

Cewniki dożylnie w chwili włączenia do badania były usunięte w 4 dniu u 86% pacjentów w grupie VOR i 88% pacjentów w grupie AMFB/FLU.

## 9.6 Skuteczność kliniczna

Analiza skuteczności klinicznej została przeprowadzona na podstawie oceny najważniejszych, istotnych klinicznie punktów końcowych ocenianych w publikacji. Poniżej przedstawiono charakterystykę punktów końcowych ocenianych w próbie klinicznej GCS.

Tabela 38 Charakterystyka punktów końcowych uwzględnionych w analizie (GCS)

Punkt końcowy	Opis	Sposób przedstawienia wyników
14- tyg. wskaźnik przeżycia	Przeżycie po 14-tygodniach od włączenia do badania	Liczba i odsetek pacjentów, HR (95% CI)
Wskaźnik sukcesu leczenia w 12 tygodniu po zakończeniu terapii (ZT)	Liczba i odsetek pacjentów, u których uzyskano sukces leczenia. Zgodnie z ustaleniami komitetu opracowującego dane (ang. <i>data-review committee-DRC</i> ), za odpowiedź prawidłową uznano ustąpienie/poprawę wszystkich objawów i oznak klinicznych zakażenia - łącznie z eradykacją szczepu <i>Candida</i> z krwi w 12 tygodniu po zakończeniu terapii.	RR/RB (95% CI), Różnica pomiędzy VOR a AMFB/FLU (95% CI)
Wskaźnik sukcesu leczenia w zależności od ocenianego patogenu grzybiczego	Liczba i odsetek pacjentów, u których uzyskano sukces leczenia w 12 tygodniu po ZT w zależności od ocenianego patogenu: <i>C albicans</i> , <i>C glabrata</i> , <i>C parapsilosis</i> , <i>C tropicalis</i> , <i>C krusei</i> .	Liczba i odsetek pacjentów
Wskaźnik sukcesu leczenia w ostatnim możliwym punkcie czasowym	Liczba i odsetek pacjentów, u których uzyskano sukces leczenia w ostatnim możliwym punkcie czasowym (ZT lub 2, 6 tygodniu po ZT, jeśli ocena w 12 tygodniu po ZT nie była dostępna).	RR/RB (95% CI)
Wskaźnik sukcesu leczenia w różnych punktach czasowych	Liczba i odsetek pacjentów, u których uzyskano sukces leczenia po ZT lub w 2, lub w 6 tygodniu od zakończenia leczenia. Definicja punktu końcowego zgodna z DRC.	RR/RB (95% CI)
Wskaźnik niepowodzenia leczenia	Liczba i odsetek pacjentów, u których odnotowano niepowodzenie leczenia.	RR/RB (95% CI)
Ujemny posiew krwi	Czas do wystąpienia ujemnego posiewu krwi od momentu randomizacji do wystąpienia zgonu.	Opisowo

Wyniki dla punktów końcowych z zakresu skuteczności klinicznej zostały przedstawione dla zmodyfikowanej populacji ITT (mITT), czyli wszyscy pacjenci, którzy mieli dodatni wynik posiewu krwi dla *Candida species* w ciągu 96 h przed włączeniem do badania i otrzymali przynajmniej jedną dawkę badanego leku.

Ocena kliniczna była przeprowadzana codziennie w czasie trwania leczenia, a następnie w 2, 6 i 12 tygodniu po zakończeniu leczenia. Badanie mikologiczne i kliniczne badania laboratoryjne były wykonane dwa razy w tygodniu w czasie



trwania leczenia, na końcu leczenia jak i po 2, 6 i 12 tygodniach po zakończeniu leczenia. Pobieranie próbek krwi odbywało się na początku badania, w dniu 1, 2, 3, 4 i 7 dwa razy w tygodniu w trakcie leczenia przeciwgrzybiczego. Następnie w 2 tygodniu po zakończeniu leczenia, a także, gdy pojawiły się wskazania kliniczne w dodatkowych punktach czasowych.

### 9.6.1 14-tygodniowe przeżycie

W badaniu GCS oceniano 14-tygodniowe przeżycie. Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 39 Wyniki skuteczności klinicznej – 14 tygodniowe przeżycie, VOR vs AMFB/FLU (GCS)

Punkt końcowy	Interwencja	Ocena efektu leczenia	N	Liczba zgonów n (%)	HR (95% CI)	GRADE
14-tygodniowe przeżycie	VOR	14 tyg.	248	88* (36)	0,82 (0,58; 1,16)	Wysoka
	AMFB/FLU		122	51* (42)		

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych; <sup>1</sup>Nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych; <sup>2</sup>Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym; <sup>3</sup>Duże prawdopodobieństwo, że część badań nie została opublikowana; <sup>4</sup>Wykazanie zależności efektu od dawki; <sup>5</sup>Niezgodność definicji punktu końcowego

W badaniu GCS odnotowano znacznie mniej zgonów w grupie VOR 88 (36%) w porównaniu do grupy otrzymującej AMFB/FLU 51 (42%). Obliczony przez autorów badania GCS hazard względny wynosi 0,82 (95% CI: 0,58; 1,66) i nie wykazuje znamienności statystycznej.

Należy jednak nadmienić, iż pomimo braku istotności statystycznej w grupie AMFB/FLU odsetki zgonów były wyższe aż o 6% w porównaniu do grupy VOR. W związku, z tym możemy stwierdzić, iż VOR wykazuje wyższą skuteczność dla tego punktu końcowego.

Zgony w kandydemii jak i aspergiliozie stanowią istotny punkt końcowy ze względu na dużą śmiertelność związaną z chorobą. Pomimo braku istotności statystycznej wyników dla punktu końcowego zgony (dobór liczebności próby w badaniu nie bazował na punkcie końcowym związanym ze śmiertelnością tylko z odpowiedzią na leczenie), w grupie AMFB/FLU odsetki zgonów były wyższe aż o 6% w porównaniu do grupy VOR. W związku z tym możemy stwierdzić, iż VOR wykazuje wyższą skuteczność szczególnie kliniczną, biorąc pod uwagę istotność kliniczną samego punktu końcowego, jakim jest przeżycie; od AMFB/FLU dla tego punktu końcowego.

Liczby i odsetek pacjentów, którzy przeżyli 14-tygodniowy okres badania w grupie VOR były większe 154 (62,1%) w odniesieniu do grupy leczonej AMFB/FLU 67 (54,9%).

Zgodnie z informacją zawartą w protokole 150-608 „PharmaWebsynopsis-final-16-September 2005” komitet opracowujący dane (DRC) ocenił, iż kandydemia była prawdopodobną przyczyną zgonu u 27 pts. (11%) w grupie VOR i 14 pts. (12%) w grupie AMFB/FLU.

W odnalezionym badaniu *Lashof 2012* przedstawiono wyniki z badania GCS dla subpopulacji pacjentów z umiarkowaną oraz ciężką niewydolnością nerek. Do analizy włączono 41 pts. do grupy VOR i 17 pts. do grupy AMFB/FLU. Śmiertelność po 14 tygodniach od randomizacji u pacjentów z umiarkowaną i ciężką niewydolnością nerek była zdecydowanie wyższa niż u pacjentów bez zaburzeń nerek.

W tabeli poniżej zaprezentowano liczbę i odsetek pacjentów z niewydolnością nerek, u których wystąpił zgon.

Tabela 40 Wyniki skuteczności klinicznej – zgony, VOR vs AMFB/FLU (GCS - *Lashof 2012*)

Punkt końcowy	Interwencja	Ocena efektu leczenia	N	n (%)
Populacja pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek				
Zgony	VOR	14 tyg.	32	15 (47)
	AMFB/FLU		13	7 (54)
Populacja pacjentów z ciężką niewydolnością nerek				
Zgony	VOR	14 tyg.	9	5 (56)
	AMFB/FLU		4	4 (100)

### 9.6.2 Wskaźnik sukcesu leczenia w 12 tygodniu po zakończeniu terapii (ZT)

Wskaźnik sukcesu leczenia oceniano w analizowanej próbie klinicznej w 12 tygodniu po zakończeniu terapii (ZT). Wyniki zostały przedstawione dla populacji mITT.

Badanie zostało zaprojektowane w celu wykazania hipotezy „*non-inferiority*”. VOR jest „*nie mniej skuteczny*” od AMFB/FLU w przypadku, gdy dolna granica przedziału ufności (test dwustronny z przedziałem ufności 95%) przy mocy testu wynoszącym 0,80 wykaże różnice w odpowiedzi na leczenie „wskaźnik sukcesu leczenia” pomiędzy analizowanymi grupami (VOR vs AMFB/FLU) przy marginesie porównywalności (ang. *margin*) wynoszącym powyżej - 15%.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 41 Wyniki skuteczności klinicznej – wskaźnik sukcesu leczenia w 12 tyg. po zakończeniu terapii (ZT), VOR vs AMFB/FLU (GCS)

Punkt końcowy	Interwencja	Ocena efektu leczenia	N	n (%)	RB* (95% CI)	Różnica pomiędzy VOR a AMFB/FLU (95%CI)	GRADE
<b>Populacja mITT</b>							
Wskaźnik sukcesu leczenia w 12-tyg. po zakończeniu terapii (ZT)	VOR	12 tyg.	248	101 (41)	0,99 (0,77, 1,29)	0% (-10,6; 10,6)	Wysoka
	AMFB/FLU		122	60 (41)			

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych; <sup>1</sup>Nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych; <sup>2</sup>Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym; <sup>3</sup>Duże prawdopodobieństwo, że część badań nie została opublikowana; <sup>4</sup>Wykazanie zależności efektu od dawki; <sup>5</sup>Niezgodność definicji punktu końcowego

Wskaźnik sukcesu leczenia osiągnięto u ponad 40% pacjentów w obu omawianych grupach terapeutycznych. Dla omawianego punktu końcowego została spełniona hipoteza *non-inferiority*, gdyż dolna granica przedziału dla różnicy w % pomiędzy VOR a AMFB/FLU jest powyżej wartości marginesu porównywalności wynoszącej 15%. Zatem można stwierdzić, iż VOR jest lekiem o „nie mniejszej” skuteczności w porównaniu do AMFB/FLU.

Dodatkowo, obliczona korzyść względna dla wskaźnika sukcesu leczenia w 12 tygodniu po zakończeniu terapii wynosi 0,99 (95% CI: 0,77; 1,29) i nie wykazuje znamienności statystycznej wyników.

Ponadto, w publikacji *Kullberg 2005* zaprezentowano wskaźnik sukcesu leczenia w zależności od ocenianego patogenu: *C albicans*; *C glabrata* *C parapsilosis*, *C tropicalis*, *C krusei*. Wykazano podobną skuteczność w obu grupach terapeutycznych w zakażeniach wywołanych przez wszystkie gatunki *Candida*, oprócz gatunku *C. tropicalis*, gdzie odnotowano wyższą skuteczność dla VOR niż AMFB/FLU (p=0,0032).

### 9.6.3 Wskaźnik sukcesu leczenia w ostatnim możliwym punkcie czasowym

W tabeli poniżej przedstawiono wskaźnik sukcesu leczenia w ostatnim możliwym punkcie czasowym (ZT lub w 2 lub w 6 tygodniu po ZT, jeśli ocena w 12 tygodniu po ZT nie była dostępna). Wyniki zostały przedstawione dla populacji mITT. Szczegółowe dane zawarto w tabeli poniżej.

Tabela 42 Wyniki skuteczności klinicznej – wskaźnik sukcesu leczenia w ostatnim możliwym punkcie czasowym, VOR vs AMFB/FLU (GCS)

Punkt końcowy	Interwencja	Ocena efektu leczenia	N	n (%)	RB* (95% CI)	Różnica pomiędzy VOR a AMFB/FLU (95% CI)	GRADE
<b>Populacja mITT</b>							
Wskaźnik sukcesu leczenia w ostatnim możliwym punkcie czasowym	VOR	12 tyg.	248	162 (65)	0,92 (0,79; 1,06)	-5,6% (-15,8; 4,2)	Wysoka
	AMFB/FLU		122	87 (71)			

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych; <sup>1</sup>Nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych; <sup>2</sup>Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym; <sup>3</sup> Duże prawdopodobieństwo, że część badań nie została opublikowana; <sup>4</sup>Wykazanie zależności efektu od dawki; <sup>5</sup>Niezgodność definicji punktu końcowego

Odsetek pacjentów, u których uzyskano sukces leczenia w ostatnim możliwym punkcie czasowym był wysoki w obu grupach terapeutycznych i oscylował od 65% do 71%. Obliczony parametr korzyści względnej (RB) wynosi 0,92 (95% CI: 0,79; 1,06) i nie wykazuje istotności statystycznej.

Obliczona przez autorów badania GCS różnica pomiędzy VOR a AMFB/FLU również nie była istotna statystycznie.

#### 9.6.4 Wskaźnik sukcesu leczenia w różnych punktach czasowych

W badaniu GCS analizowano liczbę i odsetek pacjentów, u których uzyskano sukces leczenia po ZT oraz w 2, 6 tygodniu po zakończeniu terapii. Wyniki zostały przedstawione dla populacji mITT. Szczegółowe dane zawarto w tabeli poniżej.

Tabela 43 Wyniki skuteczności klinicznej – wskaźnik sukcesu leczenia w różnych punktach czasowych, VOR vs AMFB/FLU (GCS)

Punkt końcowy	Interwencja	Ocena efektu leczenia	N	n (%)	RB* (95% CI)	GRADE	
<b>po ZT</b>							
Wskaźnik sukcesu leczenia w różnych punktach czasowych	VOR	12 tyg.	248	173 (70)	0,95 (0,83; 1,08)	Wysoka	
	AMFB/FLU		122	90 (74)			
<b>2 tygodnie po ZT</b>							
	VOR	12 tyg.	248	130 (52)	1,00 (0,81; 1,23)	Wysoka	
	AMFB/FLU		122	64 (53)			
<b>6 tygodni po ZT</b>							
	VOR	12 tyg.	248	110 (44)	0,97 (0,76; 1,23)	Wysoka	
	AMFB/FLU		122	56 (46)			

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych; <sup>1</sup>Nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych; <sup>2</sup>Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym; <sup>3</sup> Duże prawdopodobieństwo, że część badań nie została opublikowana; <sup>4</sup>Wykazanie zależności efektu od dawki; <sup>5</sup>Niezgodność definicji punktu końcowego

Odsetki pacjentów z sukcesem leczenia w różnych punktach czasowych były zbliżone w obu analizowanych grupach terapeutycznych. Obliczone korzyści względne dla wskaźnika sukcesu leczenia po ZT, w 2 oraz 6 tygodniu po ZT wynoszą odpowiednio: 0,95 (95% CI: 0,83; 1,08), 1,00 (95% CI: 0,81; 1,23) oraz 0,97 (95% CI: 0,76; 1,23) i nie wykazują znamienności statystycznej.

#### 9.6.5 Wskaźnik niepowodzenia leczenia

W protokole 150-608 „PhrmaWebsynopsis-final-16-September 2005” oceniono wskaźnik niepowodzenia leczenia w ostatnim możliwym punkcie czasowym (ZT lub 2, 6 tygodniu po ZT). Wyniki przedstawiono na populację mITT. Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 44 Wyniki skuteczności klinicznej – wskaźnik niepowodzenia leczenia w ostatnim możliwym punkcie czasowym, VOR vs AMFB/FLU (GCS)

Punkt końcowy	Interwencja	Geena efektu leczenia	N	n (%)	RR* (95% CI)	GRADE
<b>Populacja mITT</b>						
Wskaźnik niepowodzenia leczenia w ostatnim możliwym punkcie czasowym	VOR	12 tyg.	248	86 (34,7)	1,21 (0,87; 1,68)	Wysoka
	AMFB/FLU		122	35 (28,7)		

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych; <sup>1</sup>Nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych; <sup>2</sup>Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym; <sup>3</sup>Duże prawdopodobieństwo, że część badań nie została opublikowana; <sup>4</sup>Wykazanie zależności efektu od dawki; <sup>5</sup>Niezgodność definicji punktu końcowego

Niepowodzenie leczenia odnotowano u zbliżonego odsetka pacjentów w obu grupach terapeutycznych. Obliczone ryzyko względne wynosi 1,21 (95% CI: 0,87; 1,68) i nie wykazuje znamienności statystycznej.

#### 9.6.6 Niepowodzenie leczenia po zakończeniu terapii (ZT)

W protokole 150-608 „PhrmaWebsynopsis-final-16-September 2005” oceniono niepowodzenie leczenia po zakończeniu terapii (ZT). Wyniki przedstawiono na populację mITT. Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.



Tabela 45 Wyniki skuteczności klinicznej – niepowodzenie leczenia po zakończeniu terapii, VOR vs AMFB/FLU (GCS)

Punkt końcowy	Interwencja	Ocena efektu leczenia	N	n (%)	RR* (95% CI)	GRADE
Populacja mITT						
Niepowodzenie leczenia po zakończeniu terapii	VOR	12 tyg.	248	65 (26,2)	1,23 (0,82; 1,83)	Wysoka
	AMFB/FLU		122	26 (21,3)		

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych; <sup>1</sup>Nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych; <sup>2</sup>Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym; <sup>3</sup>Duże prawdopodobieństwo, że część badań nie została opublikowana; <sup>4</sup>Wykazanie zależności efektu od dawki; <sup>5</sup>Niezgodność definicji punktu końcowego

Niepowodzenie leczenia po ZT odnotowano u zbliżonego odsetka pacjentów w obu grupach terapeutycznych. Obliczone ryzyko względne wynosi 1,23 (95% CI: 0,82; 1,83) i nie wykazuje znamienności statystycznej.

#### 9.6.7 Ujemny posiew krwi

W badaniu GCS analizowano czas do wystąpienia ujemnego posiewu krwi. Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 46 Wyniki skuteczności klinicznej – ujemny posiew krwi, VOR vs AMFB/FLU (GCS)

Punkt końcowy	GCS	GRADE
Ujemny posiew krwi	Wykazano, iż mediana czasu do wystąpienia ujemnego posiewu krwi wynosiła 2 dni w obu analizowanych grupach terapeutycznych (VOR vs AMFB/FLU)	Niska <sup>1*</sup>

\*Brak możliwości wykonania obliczeń ze względu na brak precyzyjnych danych liczbowych; <sup>1</sup>Nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych; <sup>2</sup>Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym; <sup>3</sup>Duże prawdopodobieństwo, że część badań nie została opublikowana; <sup>4</sup>Wykazanie zależności efektu od dawki; <sup>5</sup>Niezgodność definicji punktu końcowego

## 9.7 Bezpieczeństwo kliniczne

Analiza bezpieczeństwa została oparta o następujące punkty końcowe: rezygnacje z badania wraz z podziałem na przyczynę, zgony, ciężkie działania niepożądane, działania niepożądane. Analiza została przeprowadzona na populacji safety, czyli wszystkich pacjentów, którzy przyjęli przynajmniej 1 dawkę badanego leku.

Tabela 47 Charakterystyka punktów końcowych z zakresu bezpieczeństwa uwzględnionych w analizie (GCS)

Punkt końcowy	Opis	Sposób przedstawienia wyników
Rezygnacje pacjentów z badania	Liczba i odsetek pacjentów, którzy zrezygnowali z badania ogółem oraz rezygnacje wraz z podziałem na przyczynę.	RR/RB (95% CI)
Ciężkie działania niepożądane	Liczba i odsetki pacjentów, u których wystąpiły ciężkie działania niepożądane związane najprawdopodobniej z zastosowanym leczeniem.	RR/RB (95% CI)
Działania niepożądane	Liczba i odsetki pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane.	RR/RB (95% CI)

### 9.7.1 Rezygnacje pacjentów z badania

Autorzy badania GCS analizowali dla 12-tygodniowego okresu obserwacji odsetki pacjentów, którzy zrezygnowali z badania ogółem wraz z podziałem na przyczynę. Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 48 Wyniki bezpieczeństwa klinicznego - rezygnacje z badania po 12 tyg., VOR vs AMFB/FLU (GCS)

Punkt końcowy		Interwencja	Ocena efektu leczenia	N	n (%)	RR* (95% CI)	GRADE	
<u>Populacja safety</u>								
Rezygnacje pacjentów z badania ogółem	VOR	12 tyg.		272	150 (55)	1,00 (0,83; 1,21)	Wysoka	
	AMFB/FLU			131	72 (55)			
Rezygnacje z powodu zgonu	VOR			272	56 (21)	0,77 (0,53; 1,11)	Wysoka	
	AMFB/FLU			131	35 (27)			
Rezygnacje z powodu niesatysfakcjonującej odpowiedzi klinicznej	VOR			272	8 (3,0)	1,28 (0,35; 4,76)	Wysoka	
	AMFB/FLU			131	3 (2,0)			
Rezygnacje z powodu działań niepożądanych	Ogółem			VOR	272	40 (15)	2,14 (1,07; 4,28)	Wysoka
				AMFB/FLU	131	9 (7,0)		
	Związane z zastosowanym lekiem			VOR	272	17 (6,0)	1,36 (0,55; 3,38)	Wysoka
				AMFB/FLU	131	6 (5,0)		
	Niezwiązane z zastosowanym lekiem			VOR	272	23 (9,0)	3,69 (1,13; 12,08) <sup>^</sup>	Wysoka
				AMFB/FLU	131	3 (2,0)		
Rezygnacje z powodu	Ogółem	VOR	272	13 (5,0)	1,25 (0,46; 3,44)	Wysoka		
		AMFB/FLU	131	5 (4,0)				

Punkt końcowy		Interwencja	Ocena efektu leczenia	N	n (%)	RR* (95% CI)	GRADE
<b>Populacja safety</b>							
nieprawidłowość w parametrach laboratoryjnych	Związane z zastosowanym lekiem	VOR		272	8 (3,0)	1,93 (0,41; 8,94)	Wysoka
		AMFB/FLU		131	2 (2,0)		
	Niezwiązane z zastosowanym lekiem	VOR		272	5 (2,0)	0,80 (0,19; 3,31)	Wysoka
		AMFB/FLU		131	3 (2,0)		
Utrata z okresu obserwacji		VOR		272	7 (3,0)	1,12 (0,30; 4,28)	Wysoka
		AMFB/FLU		131	3 (2,0)		
Rezygnacje z innych powodów		VOR		272	26 (10)	0,74 (0,41; 1,31)	Wysoka
		AMFB/FLU		131	17 (13)		

\*Obliczone na podstawie dostępnych danych; ^NNH=17 (95% CI: 10; 50); †Nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych; ‡Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym; ‡Duże prawdopodobieństwo, że część badań nie została opublikowana; †Wykazanie zależności efektu od dawki; ‡Niezgodność definicji punktu końcowego

Najczęstszą przyczyną rezygnacji z badania był zgon pacjenta, gdzie znacznie więcej przypadków odnotowano w grupie AMFB/FLU (56 pts.) niż w grupie otrzymującej VOR (35 pts.). Obliczone ryzyko względne dla ww. punktu końcowego wynosi 0,77 (95% CI: 0,53; 1,11) i nie wykazuje znamienności statystycznej wyników.

W przypadkach pozostałych rezygnacji z badania i ich powodów obliczone ryzyka względne również nie wykazały istotności statystycznej.

Wyjątek stanowią rezygnacje z powodu działań niepożądanych, które nie były związane z zastosowanym leczeniem oraz rezygnacje ogółem, gdzie znacząco więcej przypadków odnotowano w grupie VOR niż AMFB/FLU. Obliczone ryzyka względne wynoszą odpowiednio: 3,69 (95% CI: 1,13; 12,08), 2,14 (95% CI: 1,07; 4,28) i oznacza, iż prawdopodobieństwo wystąpienia ww. punktów końcowych jest 3,69 i 2,14 razy większe w grupie VOR niż AMFB/FLU.

Obliczone parametry NNH wynoszą 17 (95% CI: 10; 50) i 13 (95% CI: 8; 50). Zatem, lecząc odpowiednio 17 i 13 pacjentów VOR zamiast AMFB/FLU przez okres 12 tyg., należy spodziewać się wystąpienia 1 dodatkowego przypadku ww. punktów końcowych.

Należy podkreślić, iż większy odsetek pacjentów w grupie VOR rezygnujących z badania z powodu działań niepożądanych był niezwiązany z zastosowanym lekiem. Odsetek wycofań z powodu działań niepożądanych związanych z zastosowanym lekiem był porównywalny pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi.

Ponadto, autorzy badania GCS zwracają uwagę, iż pomimo większego odsetka pacjentów z grupy VOR rezygnujących z badania z powodu działań niepożądanych

w porównaniu do AMFB/FLU, rezygnacje z badania w grupie AMFB są zaniżone, ponieważ pacjenci mogli przejść na FLU bez sklasyfikowania, jako niepowodzenie leczenia (10% pts. przedwcześnie przeszło z AMFB na FLU z powodu objawów toksycznych, na co zezwalał protokół badania).

Główną przyczyną rezygnacji z badania w obu analizowanych grupach terapeutycznych było wystąpienie sepsy.

### 9.7.2 Ciężkie działania niepożądane

Autorzy badania GCS analizowali dla 12-tygodniowego okresu obserwacji odsetki pacjentów, u których wystąpiły ciężkie działania niepożądane.

Tabela 49 Wyniki bezpieczeństwa klinicznego – ciężkie działania niepożądane po 12 tyg. obserwacji; VOR vs AMFB/FLU (GCS)

Parametr	Interwencja	Ocena efektu leczenia	N	n (%)	RR* (95% CI)	NNT* (95% CI)	GRADE
<b>Populacja safety</b>							
Ciężkie działania niepożądane ogółem	VOR	12 tyg.	272	125 (46)	0,81 (0,67; 0,99)	10 (5; ∞)	Wysoka
	AMFB/FLU		131	74 (57)			

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych; <sup>1</sup>Nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych; <sup>2</sup>Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym; <sup>3</sup>Duże prawdopodobieństwo, że część badań nie została opublikowana; <sup>4</sup>Wykazanie zależności efektu od dawki; <sup>5</sup>Niezgodność definicji punktu końcowego

Ciężkie działania niepożądane ogółem występowały częściej w grupie AMFB/FLU (57%) niż w grupie VOR (46%).

Obliczone ryzyko względne dla ciężkich działań niepożądanych wynosi 0,81 (95% CI: 0,67; 0,99) i oznacza to, iż ryzyko wystąpienia ww. punktu końcowego w grupie pacjentów leczonych VOR stanowi 81% tego ryzyka w grupie AMFB/FLU. Obliczony parametry NNT wynosi 10 (95% CI: 5; ∞). Zatem lecząc 10 pacjentów VOR zamiast AMFB/FLU przez okres 12 tyg. uniknie się 1 dodatkowego przypadku wystąpienia ciężkich działań niepożądanych.

W protokole 150-608 „PharmaWebsynopsis-final-16-September 2005 oceniono również poszczególne ciężkie działania niepożądane. Do najczęstszych odnotowywanych ciężkich działań niepożądanych zaliczono sepsę, niewydolność oddechową oraz zatrzymanie akcji serca. Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych była porównywalna pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi.



### 9.7.3 Działania niepożądane

Autorzy badania GCS analizowali dla 12-tygodniowego okresu obserwacji liczbę działań niepożądanych. Ze względu, iż wyniki dla punktu końcowego działania niepożądane ogółem przedstawiono, jako liczbę zdarzeń nie było możliwe przeprowadzenie analizy statystycznej. Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 50 Wyniki bezpieczeństwa klinicznego - działania niepożądane po 12 tyg. obserwacji, VOR vs AMFB/FLU (GCS)

Punkt końcowy	Interwencja	Ocena efektu leczenia	N	n (%)	RR* (95% CI)	NNT* (95% CI)	GRADE
<b>Populacja mITT</b>							
Zaburzenia ze strony wątroby	VOR	12 tyg.	272	63 (23)	0,95 (0,65; 1,37)	-	Wysoka
	AMFB/FLU		131	32 (24)			
Sepsa	VOR		272	57 (21)	0,83 (0,57; 1,21)	-	Wysoka
	AMFB/FLU		131	33 (25)			
Zaburzenia ze strony nerek	VOR		272	22 (8,0)	0,38 (0,23; 0,64)	8 (5; 17)	Wysoka
	AMFB/FLU		131	28 (21)			
Gorączka	VOR		272	41 (15)	0,82 (0,52; 1,30)	-	Wysoka
	AMFB/FLU		131	24 (18)			
Dreszcze	VOR		272	8 (3,0)	0,39 (0,16; 0,95)	20 (10; ∞)	Wysoka
	AMFB/FLU		131	10 (8,0)			
Wymioty	VOR		272	24 (9,0)	0,68 (0,38; 1,22)	-	Wysoka
	AMFB/FLU		131	17 (13)			
Wysypka	VOR		272	16 (6,0)	1,10 (0,46; 2,61)	-	Wysoka
	AMFB/FLU		131	7 (5,0)			
Zaburzenia widzenia	VOR		272	11 (4,0)	5,30 (0,69; 40,60)	-	Wysoka
	AMFB/FLU		131	1 (1,0)			

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych; <sup>1</sup>Nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych; <sup>2</sup>Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym; <sup>3</sup>Duże prawdopodobieństwo, że część badań nie została opublikowana; <sup>4</sup>Wykazanie zależności efektu od dawki; <sup>5</sup>Niezgodność definicji punktu końcowego

W badaniu GCS odnotowano znacząco więcej działań niepożądanych ogółem w grupie AMFB/FLU w porównaniu do grupy VOR (51% zdarzeń vs 36% zdarzeń; p=0,03).

Zaburzenia ze strony nerek oraz dreszcze znacznie częściej odnotowywano w grupie AMFB/FLU w porównaniu do grupy VOR. Obliczone ryzyka względne wynoszą odpowiednio: 0,38 (95% CI: 0,23; 0,64) i 0,39 (95% CI: 0,16; 0,95) oznacza to, iż ryzyko wystąpienia ww. punktów końcowych w grupie pacjentów



leczonych VOR stanowi odpowiednio: 38% i 39% tego ryzyka w grupie AMFB/FLU. Wyniki są istotne na korzyść ocenianej interwencji.

Obliczone parametry NNT wynoszą odpowiednio: 8 (95% CI: 5; 17) i 20 (95% CI: 10; ∞). Zatem lecząc odpowiednio: 8 i 20 pacjentów VOR zamiast AMFB/FLU przez okres 12 tyg. uniknie się 1 dodatkowego przypadku ww. punktów końcowych.

W przypadku pozostałych analizowanych działań niepożądanych obliczone ryzyka względne nie wykazują znamienności statystycznej.

Należy podkreślić, iż częstość zaburzeń ze strony nerek znacząco była wyższa w grupie AMFB/FLU niż VOR, chociaż AMFB była podawana przez krótki okres czasu (mediana: 4 dni).

Stężenie kreatyniny w osoczu z początku badania zwiększyło się 2-krotnie i jego zwiększenie wystąpiło w grupie AMFB/FLU u 17% pts. a w grupie otrzymującej VOR u 12% pts.

U pacjentów otrzymujących amfoterycynę B dłużej niż 7 dni zaburzenia ze strony nerek wystąpiły u 76% (13/17). U 21 pacjentów zakażonych *C. glabrata*, gdzie mediana czasu trwania leczenia AMFB wynosiła 7 dni, zaburzenia ze strony nerek obserwowano u ponad połowy pacjentów.

## 9.8 Podsumowanie wyników analizy głównej

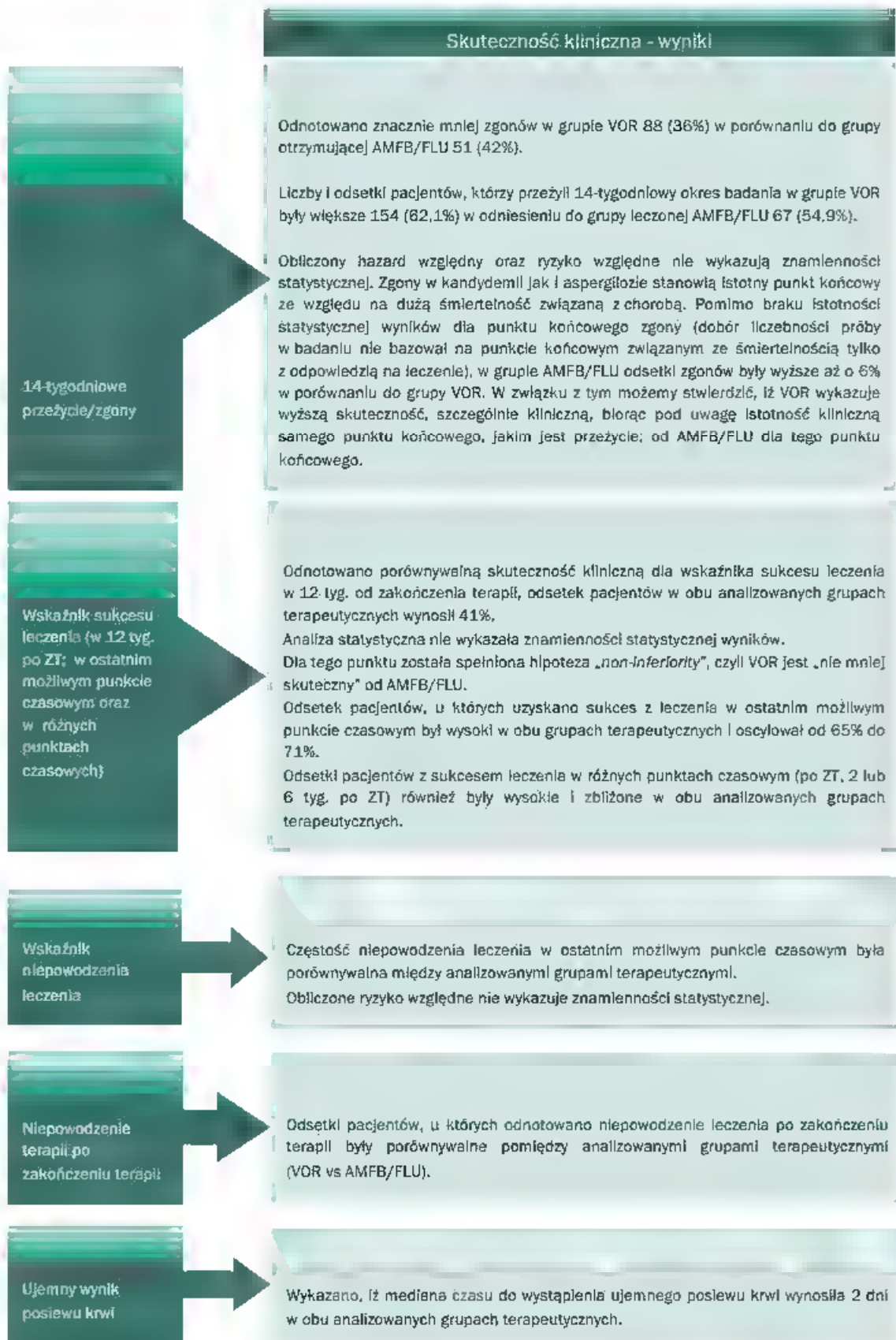
W wyniku systematycznego wyszukiwania odnaleziono 1 badanie kliniczne (GCS) spełniające kryteria włączenia do analizy, które stanowiło wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie kliniczne bezpośrednio porównujące skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo worykonazolu (VOR) ze schematem leczenia obejmującym amfoterycynę B, po której podawano flukonazol (AMFB/FLU) w leczeniu kandydemii u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii.

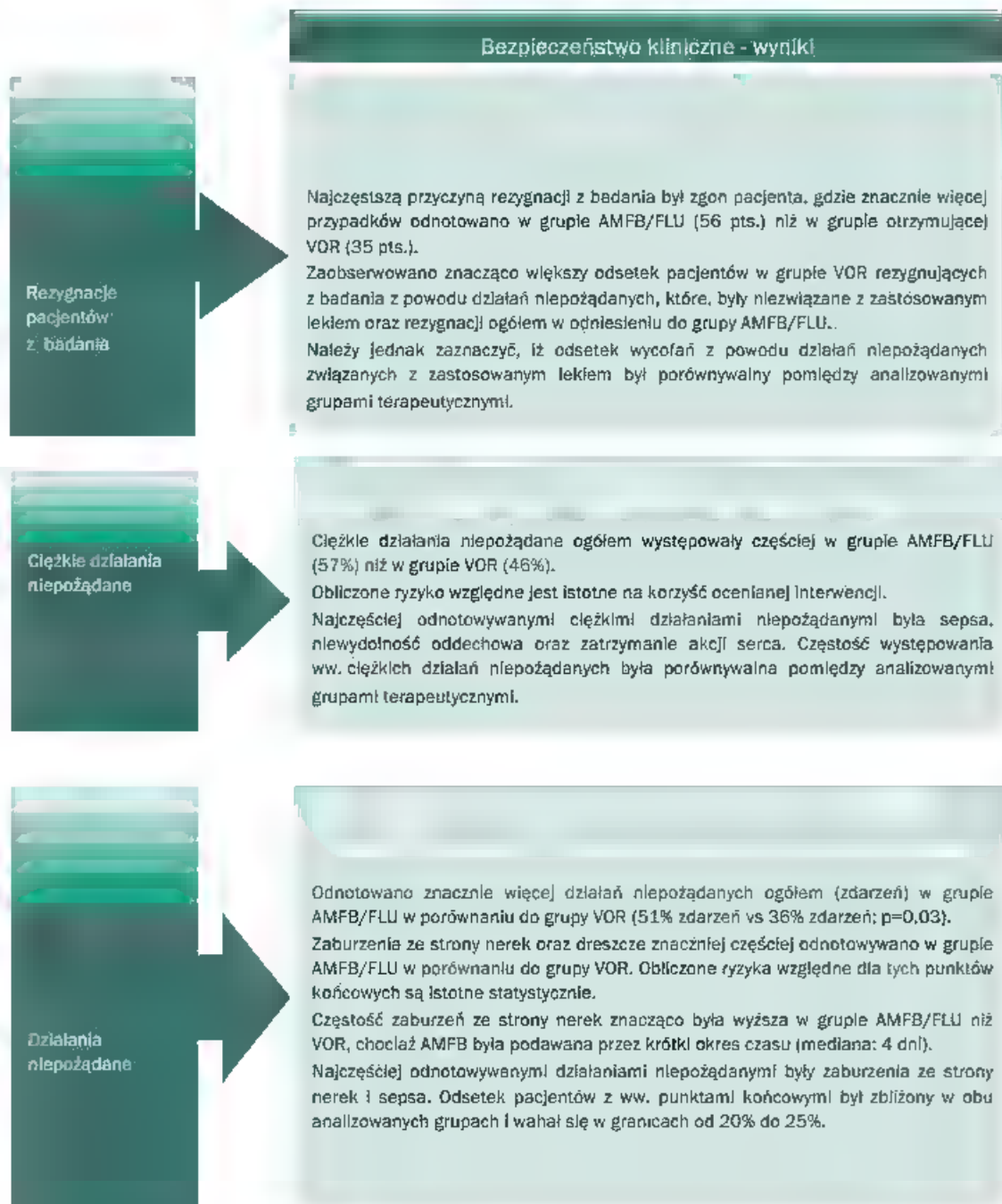
Populacja włączona do przeglądu jest tożsama ze wskazaniem rejestracyjnym.

Worykonazol podawano dożylnie w dawce 6 mg/kg masy ciała dwa razy dziennie przez 12h., następnie 3 mg/kg masy ciała dwa razy przez co najmniej 3 dni. Po 3 dniach pacjenci mogli przechodzić na doustną postać VOR w dawce 200 mg dwa razy dziennie. Ze względu na dużą biodostępność doustnej postaci leku, możliwa jest zmiana pomiędzy dożylną, a doustną drogą podania leku, gdy jest to klinicznie wskazane [9].

Amfoterycynę B podawano w dawce od 0,7-1,0 mg na kg masy ciała w infuzji od 2 do 6 godzin. Pacjenci mogli zmienić leczenie na flukonazol doustnie lub dożylnie w dawce 400 mg/kg masy ciała raz dziennie (minimum po 3 dniach, a maksimum po 7 dniach terapii AMFB).

Poniżej przedstawiono wyniki dla głównych punktów końcowych dla skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa.





## 10 Uzupełniająca analiza skuteczności praktycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 badania obserwacyjne (*Heintz 2011, Jacobs 2012*). Przeprowadzona uzupełniająca analiza skuteczności praktycznej na podstawie 2 badań obserwacyjnych (*Heintz 2011, Jacobs 2012*) wykazała, iż zastosowanie worykonazolu w praktyce klinicznej ma korzystny wpływ na przeżycie oraz odpowiedź na leczenie. W badaniu *Heintz 2011* uzyskano wysoką mikrobiologiczną odpowiedź na leczenie przede wszystkim dla szczepów *A. fumigatus* (80%) i *C. glabrata* (79,2%) i *C. tropicalis* (100%). Podsumowanie zidentyfikowanych dowodów naukowych oraz ocenę ich wiarygodności wewnętrznej zestawiono w formie tabelarycznej poniżej. Ocenę wiarygodności badań oparto o skalę przygotowaną przez *Institute of Health Economics*. Szczegółowy opis skali zamieszczono w załączniku 17.3.2.

Tabela 51 Ocena wiarygodności badań na podstawie *Institute of Health Economics* - (*Heintz 2011, Jacobs 2012*)

Badanie	Populacja		Interwencja		Follow-up		Wyniki						Podsumowanie	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
<i>Heintz 2011</i>	++	+	++	+	++	++	++	++	++	++	++	++	TAK	TAK
<i>Jacobs 2012</i>	++	+	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	TAK	TAK



Tabela 52 Dodatkowa ocena efektywności praktycznej (Heinrz 2011, Jacobs 2012)

Badanie	Rodzaj badania	Długość terapii	Populacja	Interwencja	Wyniki
Heinrz 2011 (25)	Prospektywne, obserwacyjne (IV C)	Zakres czasu od leczenia 1. do 193 dni. Mediana 22 dni	264 pts. włączono do badania; 96 pts. (36%) z aspergillozą płucną; 73 pts. (27,7%) z kandydemią; 60 pts. (22,7%) z innymi zakażeniami grzybiczymi; Średnia wieku 50 lat	2. powodu dużej biodostępności (96%) VOR w postaci doustnej możliwa była zmiana VOR na postać dożylną lub vice versa. Dawka: 50 mg i 200 mg 53% pts. otrzymywało VOR doustnie; 22% pts. otrzymywało VOR dożylnej; 25% pts. otrzymywało VOR doustnie; lub dożylnie	<ul style="list-style-type: none"> <li>❖ <b>Zgony:</b> 26 pts. zmarło w trakcie trwania badania, przy czym żaden zgon nie był związany z zastosowanym lekiem.</li> <li>❖ <b>Sukces leczenia:</b> Spośród 226 pts. leczonych VOR sukces z leczenia odnotowano u 86,3% pts. (w tym w grupie chorych z aspergillozą płucną (90,2%) i chorych z kandydemią (84,5%).</li> <li>❖ <b>Wyleczenie i poprawa (ang. cure/improvement)</b> W populacji ogółem odnotowano wyleczenie i poprawę u 39,8% i 46,5% chorych i odpowiednio u chorych z aspergillozą (38% i 52,2%) i u chorych z kandydemią (52,1% i 32,4%). U pacjentów otrzymujących VOR doustnie wyleczenie i poprawę uzyskano u 35% i 66% chorych.</li> <li>❖ <b>Nieprowadzenie leczenia</b> Spośród 226 pts. leczonych VOR niepowodzenie leczenia odnotowano u 13,7% pts. (w tym w grupie chorych z aspergillozą płucną (9,8%) i chorych z kandydemią (15,5%). U pacjentów otrzymujących VOR doustnie niepowodzenie leczenia odnotowano u 1,7% chorych.</li> </ul> <p>Wysoka mikrobiologiczna odpowiedź na lezenie uzyskano przede wszystkim dla szczepów <i>A. fumigatus</i> (80%) i <i>C. glabrata</i> (79,2%) i <i>C. tropicalis</i> (100%).</p>
Jacobs 2012 (26)	Wieloośrodkowe obserwacyjne (IV C)	Zakres czasu od leczenia 1. do 183 dni (średnia 63 dni), VOR doustnie; średnio 73 dni	113 pts. z prawdopodobną lub potwierdzoną inwazyjną aspergillozą; Średni wiek 55,6 lat; Najczęściej występująca choroba współtowarzyszące: allogeniczny przeszczep macierzystych komórek krwiotwórczych (18,6%); Białaczka (45%), Inne nowotwory	72 pts. leczonych VOR (64%), 47 pts. otrzymywało VOR doustnie, 32 pts. otrzymywało VOR dożylnie; 34 pts. otrzymywało postacie VOR U 36% pts. VOR w kombinacji lub sekwencyjnie z innym leceniem przeciwgrzybiczym Dawka: 200 mg/2 razy dziennie	<ul style="list-style-type: none"> <li>❖ <b>Zgony</b> Po 12 tyg. obserwacji odnotowano 59 zgonów (52,2%). W grupie pacjentów wyłączone przyjmujących worykonazol odnotowano 35 (48,6%) zgonów. Większość zgonów przypisywano chorobie współtowarzyszącej (51,6%) lub z innymi przyczynami, nie zaś zakażeniom grzybiczym. Tylko 19 zgonów było związanych z chorobami grzybiczymi (16,8%). Śmiertelność była niższa u pacjentów, którzy otrzymywali worykonazol w monoterapii (46,8%) i worykonazol, w terapii skojarzonej (51,9%) niż u których zmieniono na inną terapię przeciwgrzybiczą (71,4%). Wśród pacjentów, którzy otrzymywali tylko worykonazol sukces leczenia odnotowano u 42 pts. (58,3%).</li> <li>❖ <b>Odpowiedź na lezenie (całkowita i częściowa)</b></li> </ul>

Badanie	Rodzaj badania	Długość terapii	Populacja	Interwencja	Wyniki
			hematologiczne (20,3%)		<p>Sukces leczenia uzyskano u 50,4% (57/113) pacjentów, 41 doświadczyło kompletnej i 16 częściowej odpowiedzi na leczenie.</p> <p>❖ <b>Stabilizacja choroby</b>   niepowodzenie leczenia</p> <p>Stabilizację choroby uzyskano u 13 pts, natomiast niepowodzenie leczenia u 43 pts.</p> <p>Wśród pacjentów, którzy otrzymywali tylko worykonazol, niepowodzenie leczenia odnotowano u 22 pts.</p>

ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ WORYKONAZOLU (VORICONAZOL POLPHARMA®) W LECZENIU INWAZYJNEJ ASPERGILOZY ORAZ KANDYDEMII U PACJENTÓW BEZ TOWARZYSZĄCEJ NEUTROPENII

## 11 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [1] dodatkowa ocena bezpieczeństwa powinna być poszerzona o działania niepożądane ujawniające się w długim okresie obserwacji oraz takie, które generują wysokie koszty.

Celem niniejszego rozdziału jest przedstawienie pełnego profilu bezpieczeństwa worykonazolu w leczeniu pacjentów z inwazyjną aspergilozą oraz w leczeniu kandydemii u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii.

W celu uzupełnienia bezpieczeństwa zostaną przeszukane strony urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych, takich jak:

- EMA - *European Medicines Agency* [<http://www.ema.europa.eu>];
- URPL-Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych [<http://www.urpl.gov.pl>];
- FDA - *Food and Drug Administration* [<http://www.fda.gov>].

Wszystkie zarejestrowane działania niepożądane w badaniach klinicznych zostały zweryfikowane z profilem bezpieczeństwa zawartym w Charakterystyce Produktu Leczniczego [9].

W celu zidentyfikowania innych działań niepożądanych (w szczególności działań ciężkich), które mogą występować w praktyce klinicznej, a które nie zostały odnalezione w badaniach RCT do analizy zostały włączone badania obserwacyjne >100 pacjentów z inwazyjną aspergilozą lub pacjentów z kandydemią (I linia leczenia) lub badania postmarketingowe (populacja pacjentów z zakażeniami grzybiczymi).

### 11.1 Dane na podstawie Charakterystyki Produktu leczniczego (ChPL)

Profil bezpieczeństwa worykonazolu został oparty na zintegrowanej bazie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku u ponad 2 000 pacjentów (w tym 1 655 pacjentów z badań klinicznych). Do analizy bezpieczeństwa włączono zróżnicowaną populację obejmującą pacjentów z nowotworami złośliwymi układu krwiotwórczego, pacjentów zakażonych wirusem HIV z kandydozą przelyku i opornymi zakażeniami grzybiczymi, pacjentów z kandydemią i aspergilozą bez równoczesnej neutropenii i zdrowych ochotników. Worykonazol podawany był przez ponad 12 tygodni u 561 pacjentów, natomiast przez ponad 6 miesięcy przyjmowało worykonazol 136 pacjentów.

W tabeli poniżej zaprezentowano działania niepożądane pogrupowane według układów, narządów i częstości występowania. Częstość występowania przedstawiono jako: bardzo często (>1/10); często (>1/100 do <1/10); niezbyt często (>1/1000 do <1/100); rzadko (>1/10 000 do <1/1000); bardzo rzadko (<1/10 000); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 53 Działania niepożądane zgodne z CHPL [9]

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	Zapalenie żołądka i jelit, choroby grypopodobne
	Rzadko	Rzekomobloniaste zapalenie okrężnicy
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Bóle brzucha, nudności, wymioty, biegunka
	Niezbyt często	Zapalenie trzustki, zapalenie otrzewnej, zapalenie dwunastnicy, zapalenie dziąseł, zapalenie języka, obrzęk języka, niestrawność, zaparcia
	Rzadko	Zaburzenia smaku
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Wysypka
	Często	Złuszczone zapalenie skóry, obrzęk twarzy, reakcje fototoksyczne, wysypka plamisto-grudkowa, wysypka plamista, wysypka grudkowa, zapalenie czerwieni warg, świąd, łysienie, rumień
	Niezbyt często	Zespół Stevensa-Johnsona, obrzęk naczyńioruchowy, alergiczne zapalenie skóry, pokrzywka, reakcje nadwrażliwości na lek, łuszczyca
	Rzadko	Martwica toksyczna naskórka, rumień wielopostaciowy, toczeń rumieniowaty przewlekły, pseudoporfiria
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Ból głowy
	Często	Zawroty głowy, uczucie splątania, drżenie, pobudzenie, parestezje
	Niezbyt często	Obrzęk mózgu, ataksja, podwójne widzenie, uczucie zawrotów głowy, niedoczulica
	Rzadko	Drgawki, encefalopatia, zespół Guillain-Barre, objawy pozapiramidowe, neuropatia obwodowa
Badania diagnostyczne	Często	Zwiększenie wartości wyników testów czynności wątroby (w tym: AspAT, AlAT, fosfataza zasadowa, GGTP, LDH, bilirubina), zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi
	Niezbyt często	Wydłużenie odstępu QT w EKG, zwiększenie stężenia mocznika we krwi, zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi
Zaburzenia naczyniowe	Często	Zakrzepowe zapalenie żył, niedociśnienie, zapalenie żył
	Rzadko	Zapalenie naczyń chłonnych
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często	Pancytopenia, zahamowanie czynności szpiku kostnego, leukopenia, małopłytkowość, niedokrwistość, świąd
	Niezbyt często	Rozsiane wykrzepianie wewnątrznacyniowe, agranulocytoza, limfadenopatia, eozynofilia
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Hipoglikemia, hipokaliemia
Zaburzenia ogólne i stany	Bardzo często	Gorączka



Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość występowania	Działania niepożądane
w miejscu podania	Często	Reakcje w miejscu wkłucia/zapalenia, dreszcze, osłabienie
Zaburzenia oka	Bardzo często	Zaburzenia widzenia w tym nieostre widzenie (chromatopsja, światłowstret)
	Często	Tarcza zastoynowa, choroby nerwu wzrokowego (w tym zapalenie nerwu wzrokowego), oczopląs, zapalenie twardówki, zapalenie brzegów powiek
	Rzadko	Zanik nerwu wzrokowego, krwotok do siatkówki, rotacyjne ruchy gałki ocznej, zmętnienie rogówki
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpięrsia	Często	Ostry zespół zaburzeń oddechowych, obrzęk płuc, zespół zaburzeń oddechowych, ból w klatce piersiowej
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Często	Ostra niewydolność nerek, krwimocz
	Niezbyt często	Białkomocz, zapalenie nerek
	Rzadko	Martwica cewek nerkowych
Zaburzenia endokrynologiczne	Niezbyt często	Niedoczynność nadnerczy
	Rzadko	Nadczynność tarczycy, niedoczynność tarczycy
Zaburzenia układu immunologicznego	Często	Zapalenie zatok
	Niezbyt często	Reakcja anafilaktyczna, nadwrażliwość
Zaburzenia psychiczne	Często	Depresja, omamy, lęk
	Rzadko	Bezsenność
Zaburzenia ucha i błędnika	Rzadko	Niedosłuch, szum w uszach
Zaburzenia serca	Bardzo często	Obrzęk obwodowy
	Niezbyt często	Migotanie komór, arytmia komorowa, omdlenia, arytmia nadkomorowa, tachykardia nadkomorowa, tachykardia, bradykardia
	Rzadko	Torsades de pointes, tachykardia komorowa, całkowity blok przedsionkowo-komorowy, blok odnogi pęczka Hisa, rytm węzłowy
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	Żółtaczka, żółtaczka cholestatyczna
	Niezbyt często	Niewydolność wątroby, zapalenie wątroby, powiększenie wątroby, zapalenie pęcherzyka żółciowego, kamica żółciowa
	Rzadko	Śpiączka wątrobowa
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej	Często	Ból pleców
	Niezbyt często	Zapalenie stawów
	Rzadko	Wzmoczone napięcie
	Częstość nieznana	Zapalenie okostnej

Najczęściej odnotowywanymi zdarzeniami niepożądanymi były: zaburzenia widzenia, gorączka, wysypka, wymioty, nudności, biegunka, ból głowy, obrzęki obwodowe i ból brzucha.

Nasilenie tych reakcji niepożądanych było przeważnie łagodne lub umiarkowane.

Pokreślono, iż nie obserwowano klinicznie istotnych różnic, analizując dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania w zależności od wieku, rasy i płci.

W tabeli poniżej zaprezentowano wybrane działania niepożądane po zastosowaniu VOR.



Tabela 54 Wybrane działania niepożądane zgodne z CHPL [9]

Działanie niepożądane	Omówienie
Zaburzenia widzenia	Zaburzenia widzenia związane ze stosowaniem worykonazolu występują bardzo często. W badaniach klinicznych, zarówno krótko- jak i długoterminowych, takie objawy jak: zmieniona/wzmoczona percepcja wzrokowa, nieostre widzenie, zmieniona percepcja kolorów czy światłowstręt występowały u około 30% pacjentów leczonych worykonazolem. Zaburzenia wzroku są przemijające i w pełni odwracalne; w większości ustępują samoistnie w ciągu 60 minut, nie obserwowano istotnych klinicznie, długotrwałych zaburzeń widzenia. Nasilenie objawów zmniejsza się z podaniem kolejnych dawek. Zaburzenia widzenia mają zwykle charakter łagodny. Rzadko powodowały przerwanie terapii i zwykle nie wiązały się z nimi długotrwałe następstwa. Mogą być one związane z dużymi stężeniami worykonazolu w osoczu i (lub) większymi dawkami. Mechanizm działania jest nieznan, jednak miejsce działania znajduje się najprawdopodobniej w siatkówce.
Reakcje skórne	W badaniach klinicznych reakcje skórne u pacjentów leczonych worykonazolem były częste, jednak z reguły dotyczyło to pacjentów z inną ciężką chorobą podstawową i otrzymujących równocześnie wiele innych produktów leczniczych. Wysypka w większości przypadków była łagodna lub umiarkowanie nasiloną. Podczas leczenia worykonazolem rzadko występowały poważne reakcje skórne, w tym: zespół Stevensa-Johnsona, martwica toksyczno-rozplywna naskórka i rumień wielopostaciowy. W przypadkach wystąpienia wysypki pacjenci powinni być dokładnie monitorowani i w nasileniach zmian terapia worykonazolem powinna być przerwana. Obserwowano także reakcje nadwrażliwości na światło, zwłaszcza podczas długotrwałej terapii.
Testy czynności wątroby	W badaniach klinicznych ogólna częstość występowania klinicznie istotnych zmian aktywności aminotransferaz u pacjentów leczonych worykonazolem wyniosła 13,4% (200/1493 pacjentów). Nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby mogą być związane ze zwiększonym stężeniem leku w osoczu i (lub) dużymi dawkami. Większość nieprawidłowych wyników testów czynności wątroby ustępowała podczas terapii, w części przypadków bez konieczności zmiany dawki leku, w innych zaś po zmniejszeniu dawek aż do odstawienia leku włącznie. Stosowanie worykonazolu u pacjentów z inną, ciężką chorobą podstawową było niekiedy związane z występowaniem poważnego uszkodzenia wątroby. Były to przypadki żółtaczk, rzadko zapalenia wątroby i niewydolności wątroby prowadzącej do śmierci.

#### *Dzieci i młodzież*

Profil bezpieczeństwa worykonazolu był przebadany u 285 dzieci w wieku od 2 do <12 lat w ramach badań farmakokinetycznych (127 dzieci) oraz programach leku ostatniej szansy (ang. „compassionate use” - 158 dzieci). Profil działań niepożądanych u tych 285 dzieci był podobny jak u dorosłych. Po wprowadzeniu leku do obrotu stwierdzono, że reakcja skórna (zwłaszcza rumień) może częściej występować u dzieci niż u osób dorosłych. U 22 pacjentów w wieku poniżej 2 lat, którzy otrzymywali worykonazol w ramach programu ostatniej szansy („compassionate use”) odnotowano następujące działania niepożądane:

- reakcje nadwrażliwości na światło (1),
- zaburzenia rytmu serca (1),
- zapalenie trzustki (1),

- zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi (1),
- zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (1),
- wysypka (1),
- obrzęk tarczy nerwu wzrokowego (1).

Nie można wykluczyć, że wystąpiły one w związku ze stosowaniem worykonazolu. Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano wystąpienie zapalenia trzustki u dzieci.

## 11.2 Dane na temat bezpieczeństwa FDA, EMA, URPL

### 11.2.1 FDA [27]

W bazie danych „FDA Adverse Events Reporting System (FAERS)”, w której zgłaszane są informacje o działaniach niepożądanych leków przez pacjentów, dostawców i firmy farmaceutyczne odnaleziono komunikaty odnośnie worykonazolu. Dane dotyczyły raportowania zdarzeń niepożądanych w okresie od kwietnia 2011 r. do czerwca 2011 r.

Jako potencjalny sygnał nowego zagrożenia dla worykonazolu odnotowano zgłoszenia fluorozy i zapalenia okostnej w długim okresie stosowania leku.

Zapalenie okostnej znajduje się na liście działań niepożądanych w ChPL produktu *Voriconazol Polpharma*®.

### 11.2.2 EMA [28, 29]

W wyniku przeszukiwania strony Europejskiej Agencji Leków (EMA) odnaleziono 2 dokumenty informujące o bezpieczeństwie worykonazolu. W dokumencie przygotowanym przez Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (ang. *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee-PRAC*) zwrócono uwagę na przypadki wystąpienia raka kolczystokomórkowego skóry.

W opinii Komitetu Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. *Committee for Medicinal Products for Human Use - CHMP*) z dnia 17-22 września 2012 r. należy zaktualizować w ChPL, punkt 4.8. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania o zapalenie okostnej, jako zdarzenia niepożądanego.

### 11.2.3 URPL [39]

Na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) odnaleziono komunikat (wrzesień 2010 r.) na temat bezpieczeństwa worykonazolu (Vfend®), w którym zawarto informację na temat ryzyka wystąpienia raka kolczystokomórkowego skóry związanego długotrwałą terapią produktem leczniczym Vfend®. [39]. Informacje na temat przypadków wystąpienia ww. nowotworu zostały uzupełnione w ChPL w rozdziale 4.4. „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania.”

### 11.3 Dane pochodzące z badań innych niż randomizowanych nieuwzględnionych w analizie głównej

Do dodatkowej analizy bezpieczeństwa włączono 2 prospektywne badania obserwacyjne (*Heintz 2011, Jacobs 2012*) oceniające zastosowanie worykonazolu w praktyce klinicznej. Dodatkowo, przedstawiono 1 badanie *Eiden 2007*, którego celem było zbadanie częstości występowania działań niepożądanych związanych z zastosowaniem worykonazolu po 4 latach (2002 r. do 2005 r.) jego stosowania we Francji. Wszystkie przypadki zgłaszane były do *French Pharmacovigilance Database*. Ocenę wiarygodności badań (*Heintz 2011, Jacobs 2012*) oparto o skalę przygotowaną przez *Institute of Health Economics* zamieszczono w rozdziale 10.

Poniżej zamieszczono ocenę wiarygodności badania *Eiden 2007*.

Tabela 55 Ocena wiarygodności badań na podstawie *Institute of Health Economics - Eiden 2007*

Badanie	Populacja		Interwencja		Follow-up		Wyniki						Podsumowanie	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
<i>Eiden 2007</i>	++	++	+	+	+	+	++	++	++	+	++	++	TAK	TAK

Szczegółowe dane dotyczące analizowanych badań przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 56 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa (Heintz 2011, Jacobs 2012, Eiden 2007)

Badanie	Podzaj badania	Długość terapii	Populacja	Intencja	Wyniki
Heintz 2011 [25]	Prospektywne, obserwacyjne (IV C)	Zakres czasu leczenia od 1 do 193 dni. Mediana 22 dni	<ul style="list-style-type: none"> <li>264 pts. włączono do badania;</li> <li>95 pts. (36%) z aspergillozą płucną;</li> <li>73 pts. (27,7%) z kandydemią;</li> <li>60 pts. (22,7%) z innymi zakażeniami grzybiczymi;</li> <li>Średnia wieku 50 lat</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Z powodu dużej biodostępności (96%) VOR w postaci doustnej możliwe była zmiana VOR na postać dożylną lub vice versa.</li> <li>Dawka: 50 mg / 200 mg</li> <li>53% pts. otrzymywało VOR doustnie;</li> <li>22% pts. otrzymywało VOR dożylne;</li> <li>25% pts. otrzymywało VOR doustnie; lub dożylne.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>53 pts. doświadczyło ciężkich działań niepożądanych (w tym u 5 pts. związane były z zastosowanym lekiem).</li> <li>10 pts. zrezygnowało z badania z powodu działań niepożądanych.</li> <li>Odnotowano 5 przypadków zaburzeń widzenia gdzie u 4 pts. były one związane z zastosowanym lekiem.</li> <li>Rzadko odnotowywano nieprawidłowości laboratoryjne.</li> <li>Zgodnie z opinią badaczy worykonazol był bardzo dobrze tolerowany u 55% pts. i dobrze tolerowany u 40%.</li> <li>22 pts. zrezygnowało z badania z powodu działań niepożądanych,</li> <li>3 pacjentów doświadczyło ciężkich działań niepożądanych, które przyczyniły się do rezygnacji z badania.</li> <li>U 22 pts (18,5%) odnotowano działania niepożądane związane z zastosowanym lekiem. Zaburzenia ze strony wątroby i zaburzenia nerek odnotowano odpowiednio u 12 i 4 pacjentów.</li> <li>Ponadto, odnotowywano przypadki uczucia spięcia, halucynacje, dysfagia, neutropenia, nieokreślone zaburzenia neurologiczne, dysuria, bóle żołądka, encefalopatia.</li> <li>U 33 pts. (28,6%) obserwowano nieprawidłowości w parametrach laboratoryjnych.</li> </ul>
Jacobs 2012 [26]	Wieloośrodkowe obserwacyjne (IV C)	Zakres czasu leczenia od 1 do 183 dni. Średnia (5 dni), VOR doustnie średnio 73 dni	<ul style="list-style-type: none"> <li>113 pts. z prawdopodobną lub potwierdzoną inwazyjną aspergillozą;</li> <li>Średni wiek 55,6 lat;</li> <li>Najczęściej występujące choroby współtowarzyszące: allogeniczny przeszczep macierzystych komórek krwiotwórczych (18,6%), białaczka (45%), inne nowotwory hematologiczne (20,3%)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>72 pts. leczonych VOR (64%), 47 pts. otrzymywało VOR doustnie, 32 pts. otrzymywało VOR dożylne;</li> <li>34 pts. otrzymywało obję postacie VOR;</li> <li>U 36% pts. VOR podawany w kombinacji lub sekwencyjnie z innym lečeniem przeciwegrzybiczym.</li> <li>Dawka VOR: 200 mg/2 razy dziennie.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Łącznie zaraportowano 227 działań niepożądanych.</li> <li>Działania niepożądane sklasyfikowane jako ciężkie odnotowano u 55,6% przypadków.</li> <li>Odnotowano 21 zgonów (11,2%), w tym 6 (2,9%) zgonów potencjalnie związanych z zastosowanym lečeniem.</li> </ul>
Eiden 2007 [30]	Obserwacyjne, retrospektywne, postmarketingowe (IV C)	Okres obserwacji: 4 lata	<ul style="list-style-type: none"> <li>167 pts. (178 dorosłych i 9 dzieci);</li> <li>Wskazanie do stosowania VOR: pacjenci z aspergillozą płucną (49%), pacjenci z zapaleniem płuc (6%), leczenie profilaktyczne (5%), kandydoza jamy ustnej (4%), kandydemia rozsiana (3%), inne</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>VOR podawany w postaci doustnej (69%) lub dożylnej (22%), zamiana „switch” (1%) lub nieznanym sposobu podania leku (7%);</li> <li>Dawka od 200 do 600 mg/dzień (53% pts. otrzymywało VOR</li> </ul>	

Badanie	Rodzaj badania	Długość terapii	Populacja	Interwencja	Wyniki
			<ul style="list-style-type: none"> <li>Inwazyjne infekcje (2%), aspergiloza rozsiana (1%), inne (24%);</li> <li>Mediana wieku 49,6 lat;</li> <li>Choroba współistniejąca: nowotwory krwi (33%), choroby płuc (12%)   choroby serca (12%);</li> <li>Główne rodzaje patogenów grzybiczego: <i>Aspergillus</i> spp.(51%), <i>Candida</i> spp.(9%).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>w dawce od 200 do 400 mg/dzień.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zgłaszano m.in. zaburzenia wątroby i dróg żółciowych (23%), zaburzenia widzenia (1,8%), wysypka (1,7%), zaburzenia neurologiczne (1,4%), zaburzenia serowo-naczyniowe (1,0%), zaburzenia hematologiczne (8%) i zaburzenia nerkowe (4%);</li> <li>Inne zidentyfikowane działania niepożądane to: bóle głowy, nudności, wymioty i biegunka.</li> <li>Zaobserwowano 7 przypadków interakcji z innymi lekami (cyklosporyna, takrolimus).</li> </ul>

Podsumowując powyższe możemy stwierdzić, że profil bezpieczeństwa worykonazolu jest zbliżony z bezpieczeństwem przedstawionym w Charakterystyce Produktu Leczniczego oraz z badaniami klinicznymi włączonymi do analizy głównej.



## 12 Wnioski z analizy głównej

### Inwazyjna aspergiloza

#### SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA

- ❖ Wyniki całościowej oceny skuteczności klinicznej wykazały, iż worykonazol okazał się istotnie skuteczniejszy w porównaniu z amfoterycyną B.
- ❖ Worykonazol wykazał korzystny wpływ na przeżycie. Odsetek pacjentów, którzy przeżyli 3-miesięczny okres badania w grupie VOR był znacząco większy (70,8%/73,7%) w odniesieniu do grupy leczonej AMFB (57,9%/59,1%), odpowiednio wg definicji autorów badania GCA / wg definicji EORTC/MSG 2008.
- ❖ Dla punkt końcowego pozytywna odpowiedź na leczenie wykazano zarówno hipotezę: „*non-inferiority*” jak i „*superiority*”. Worykonazol wykazał się większą skutecznością niż amfoterycyna B niezależnie od wyjściowej neutropenii i rodzaju choroby podstawowej stanowiącej podłoże zakażenia. Mając na uwadze wyznaczoną dla badania wielkość wartości *margin* (20% różnica) wskazującą na minimalną różnicę pomiędzy porównywanymi interwencjami, która jest istotna klinicznie, można również wnioskować, iż worykonazol jest nie tylko statystycznie, ale również klinicznie skuteczniejszy niż schematy terapeutyczne z wykorzystaniem amfoterycyny B w zakresie osiągania odpowiedzi na leczenie. Potwierdzeniem przewagi klinicznej ocenianej interwencji jest również obliczony dla analizowanego punktu końcowego parametr NNT: 5 (95% CI: 3; 10).
- ❖ Przeprowadzona analiza statystyczna wykazała ponadto, znamienne statystycznie wyniki na korzyść worykonazolu dla następujących punktów końcowych: częściowej odpowiedzi na leczenie, negatywnej odpowiedzi na leczenie oraz niepowodzenia leczenia.
- ❖ Porównywalne wyniki pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi (VOR vs AMFB) uzyskano dla całkowitej odpowiedzi na leczenie, stabilizacji choroby i niejednoznacznej odpowiedzi na leczenie.

Podsumowując, można stwierdzić, iż terapia worykonazolem w postaci doustnej jest skuteczniejsza (zarówno statystycznie jak i klinicznie) od terapii amfoterycyną B w leczeniu pacjentów z inwazyjną aspergilozą.

#### BEZPIECZEŃSTWO

- ❖ Przeprowadzona analiza bezpieczeństwa dla 12-tygodniowego okresu obserwacji wykazała, iż worykonazol cechuje się lepszym profilem bezpieczeństwa w porównaniu do amfoterycyny B.
- ❖ Ciężkie działania niepożądane ogółem, niewydolność nerek, gorączka i dreszcze znacznie częściej występowały w grupie amfoterycyny B niż worykonazolu.
- ❖ Najczęstsze działania niepożądane to przemijające zaburzenia widzenia, zaburzenia ze strony wątroby i alergiczne reakcje skórne.
- ❖ Zaburzenia widzenia, które znacząco częściej występowały w grupie VOR niż AMFB miały charakter łagodny i w pełni odwracalny.

Worykonazol cechuje się lepszą tolerancją i profilem bezpieczeństwa niż amfoterycyna B w leczeniu inwazyjnej aspergilozy.

### Kandydemia u pacjentów bez neutropenii

#### SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA

- ❖ Wyniki całościowej oceny skuteczności klinicznej wykazały, iż VOR okazał się skuteczniejszy w porównaniu z AMFB/FLU w przypadku wskaźnika sukcesu leczenia dla szczepu *Candida tropicalis* ( $p=0,0032$ ).
- ❖ Pomimo braku istotności statystycznej wyników dla punktu końcowego zgony, w grupie AMFB/FLU odsetki zgonów były wyższe aż o 6% w porównaniu do grupy VOR. Zgony w kandydemii jak i aspergiliozie stanowią istotny punkt końcowy ze względu na dużą śmiertelność związaną z chorobą. Pomimo braku istotności statystycznej wyników dla punktu końcowego zgony (dobór liczebności próby w badaniu nie bazował na punkcie końcowym związanym ze śmiertelnością tylko z odpowiedzią na leczenie), w grupie AMFB/FLU odsetki zgonów były wyższe aż o 6% w porównaniu do grupy VOR. W związku z tym możemy stwierdzić, iż VOR wykazuje wyższą skuteczność, szczególnie kliniczną, biorąc pod uwagę istotność kliniczną samego punktu końcowego jakim jest przeżycie; od AMFB/FLU dla tego punktu końcowego.
- ❖ Wskaźnik sukcesu leczenia w 12 tygodniu po zakończeniu leczenia był wysoki i wynosił ok. 40% w obu analizowanych grupach terapeutycznych.
- ❖ Ponadto, wykazano porównywalną skuteczność dla pozostałych ocenianych punktów końcowych: wskaźnik sukcesu leczenia w różnych punktach czasowych, wskaźnik niepowodzenia leczenia oraz niepowodzenie leczenia.

Podsumowując, można stwierdzić, iż terapia worykonazolem w postaci doustnej jest skuteczniejsza od schematu obejmującego amfoterycynę B, po której podawano flukonazol w leczeniu kandydemii u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii. Worykonazol wykazuje szczególną skuteczność w leczeniu opornych na flukonazol zakażeń inwazyjnych (*C.krusei* i oporne szczepy *C. glabrata* i *C. albicans*).

#### BEZPIECZEŃSTWO

- ❖ Przeprowadzona analiza bezpieczeństwa dla 12-tygodniowego okresu obserwacji wykazała, iż worykonazol cechuje się lepszym profilem bezpieczeństwa w porównaniu do schematu leczenia: AMFB/FLU.
- ❖ Zarówno ciężkie działania niepożądane ogółem jak działania niepożądane ogółem występowały znacząco częściej w grupie AMFB/FLU niż w grupie VOR.
- ❖ Zaburzenia ze strony nerek oraz dreszcze znacznie częściej odnotowywano w grupie AMFB/FLU w porównaniu do grupy VOR.
- ❖ W grupie worykonazolu najczęściej odnotowywano zaburzenia ze strony wątroby i sepsę.
- ❖ Zaburzenia widzenia, które znacząco częściej występowały w grupie VOR niż AMFB miały charakter łagodny i w pełni odwracalny.

Worykonazol cechuje się lepszą tolerancją i profilem bezpieczeństwa niż schemat obejmujący amfoterycynę B, po której podawano flukonazol w leczeniu kandydemii u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii.

## 13 Wnioski z dodatkowej oceny bezpieczeństwa

### DODATKOWA OCENA BEZPIECZEŃSTWA

- ❖ Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego najczęściej odnotowywanymi działaniami niepożądanymi były: zaburzenia widzenia, gorączka, wysypka, wymioty, nudności, biegunka, ból głowy, obrzęki obwodowe i ból brzucha. Nasilenie tych reakcji niepożądanych było przeważnie łagodne lub umiarkowane.
- ❖ Dodatkowa ocena bezpieczeństwa oparta na badaniach obserwacyjnych wykazała podobny profil bezpieczeństwa jak przedstawiony w randomizowanych badaniach klinicznych i ChPL.
- ❖ Odnalezione alerty na temat bezpieczeństwa worykonazolu na stronach EMA i FDA dotyczyły uzupełnienia ChPL o ryzyko wystąpienia zapalenia okostnej i raka kołczystokomórkowego skóry.
- ❖ Ponadto, w badaniu *Heintz 2011* zgodnie z opinią badaczy worykonazol był bardzo dobrze tolerowany u 55% pts. i dobrze tolerowany u 40%.

Profil bezpieczeństwa worykonazolu zaprezentowany w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa jest zbliżony z bezpieczeństwem przedstawionym w analizowanych badaniach obserwacyjnych i ChPL.

## 14 Ograniczenia

### Inwazyjna aspergiloza

- ❖ Do analizy głównej włączono randomizowane badania kliniczne spełniające predefiniowane kryteria włączenia (GCA). Zatem wykluczono badania nierandomizowane, badania jednoramienne, serie przypadków. Ponadto, nie włączono publikacji dostępnych w postaci abstraktów lub doniesień konferencyjnych ze względu na brak możliwości przeprowadzenia oceny wiarygodności tego rodzaju badań.
- ❖ Analiza ITT została zachowana wyłącznie dla punktu końcowego pozytywna odpowiedź na leczenie i utrata pacjentów z badania. W przypadku pozostałych punktów z zakresu skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa wyniki zostały przedstawione na populację mITT oraz populację safety.
- ❖ Badanie GCA uzyskało 3 punkty w skali JADAD, czyli cechuje go średnia wiarygodność. Obniżona punktacja wynika z braku zastosowania metody podwójnego zaślepienia (*double-blind*) badania. Ze względu, iż analizowane interwencje różniły się formą podania nie było możliwe zastosowanie zaślepienia.
- ❖ Ocenianą interwencją stanowi worykonazol podawany w postaci doustnej w dawce 200 mg dwa razy na dobę. W badaniu GCA worykonazol mógł być podawany zarówno w postaci dożylniej jak i w postaci doustnej. Ze względu na dużą biodostępność doustnej postaci leku: 96%; możliwa jest zmiana pomiędzy dożylną, a doustną drogą podania leku, gdy jest to klinicznie wskazane [9]. Ponadto, należy zaznaczyć, iż mediana czasu trwania leczenia worykonazolem wynosiła 77 dni (zakres od 2 do 84 dni), w tym w postaci dożylniej tylko 10 dni (zakres od 2 do 78 dni).
- ❖ Ocenianym komparatorem w niniejszej analizie jest amfoterycyna B. W badaniu GCA w przypadku wystąpienia braku odpowiedzi na leczenie lub nietolerancji leku na początku badania możliwa była zmiana tzw. „switch” na inną terapię przeciwgrzybiczą i jej dalsze kontynuowanie w trakcie badania. Przerwanie leczenia było możliwe w przypadku wystąpienia: epizodów ciężkich działań niepożądanych oraz wzrostu poziomu kreatyniny. Łącznie przeszło na inne leczenie 159 pts. (52 w grupie VOR i 107 w grupie AMFB). Należy zaznaczyć, iż zgodnie z opiniami ekspertów medycznych w przypadku niepowodzenia/nietolerancji leczenia pacjenci mogą zmienić oceniane interwencje na inne leczenie przeciwgrzybicze. Zastosowane „inne” leczenie przeciwgrzybicze w badaniu GCA jest zgodne z praktyką kliniczną przedstawioną przez polskich ekspertów medycznych.

- ❖ Zgodnie z ChPL produkt *Voriconazol Polpharma®* jest wskazany do stosowania u pacjentów dorosłych i dzieci w wieku od 2 lat. Do badania GCA włączono pacjentów >12 r.ż. z inwazyjną aspergilozą. Średnia wieku pacjentów wynosiła 50 lat. Badanie GCA dotyczy populacji pacjentów dorosłych, jednak dolna granica odchylenia standardowego (12 lat) jednoznacznie wskazuje, iż zgodnie z kryteriami włączenia pacjentów do badania, w próbie uczestniczyli również pacjenci poniżej 18 roku życia. Nie odnaleziono badań klinicznych dotyczących populacji od 2 do 18 r.ż. Jedyne badania odnalezione w tej grupie wiekowej były niskiej wiarygodności i oceniały punkty końcowe z zakresu farmakokinetyki.

#### Kandydemia u pacjentów bez neutropenii

- ❖ Do analizy głównej włączono randomizowane badania kliniczne spełniające predefiniowane kryteria włączenia (GCS). Zatem wykluczono badania nierandomizowane, badania jednoramienne, serie przypadków. Ponadto, nie włączono publikacji dostępnych w postaci abstraktów lub doniesień konferencyjnych ze względu na brak możliwości przeprowadzenia oceny wiarygodności tego rodzaju badań.
- ❖ Analiza ITT nie została zachowana zarówno dla analizy skuteczności klinicznej jak i dla bezpieczeństwa.
- ❖ Badanie GCS uzyskało 3 punkty w skali JADAD, czyli cechuje go średnia wiarygodność. Obniżona punktacja wynika z braku zastosowania metody podwójnego zaślepienia (*double-blind*) badania. Ze względu, iż analizowane interwencje różniły się formą podania nie było możliwe zastosowanie zaślepienia po randomizacji.
- ❖ Ocenianą interwencją stanowi worykonazol podawany w postaci doustnej w dawce 200 mg dwa razy na dobę. W badaniu GCS worykonazol mógł być podawany zarówno w postaci dożylniej jak i w postaci doustnej. Ze względu na dużą biodostępność doustnej postaci leku (96%; możliwa jest zmiana pomiędzy dożylną, a doustną drogą podania leku, gdy jest to klinicznie wskazane [9]).
- ❖ Innym ograniczeniem jest szcątkowy sposób przedstawienia wyników dla punktu końcowego ujemny posiew krwi, co uniemożliwiało przeprowadzenie analizy statystycznej.
- ❖ Zgodnie z ChPL produkt *Voriconazol Polpharma®* jest wskazany do stosowania u pacjentów dorosłych i dzieci w wieku od 2 lat: Do badania GCS włączono pacjentów >12 r.ż. z udokumentowaną kandydemią. Średnia wieku pacjentów wynosiła 50 lat. Badanie GCS dotyczyło populacji pacjentów dorosłych, jednak dolna granica odchylenia standardowego (13 lat) jednoznacznie wskazuje, iż zgodnie z kryteriami włączenia pacjentów do badania, w próbie uczestniczyli



również pacjenci poniżej 18 roku życia. Nie odnaleziono badań klinicznych dotyczących populacji od 2 do 18 r.ż. Jedyne badania odnalezione w tej grupie wiekowej były niskiej wiarygodności i oceniały punkty końcowe z zakresu farmakokinetyki.

#### Inne wskazania

- ❖ Voriconazole Polpharma® wskazany jest również w leczeniu ciężkich, opornych na flukonazol zakażeń inwazyjnych *Candida* (w tym *C. krusei*) oraz w leczeniu ciężkich zakażeń grzybiczych wywołanych przez *Scedosporium spp.* i *Fusarium spp.* Zidentyfikowano 4 badania (*Perfect 2003*, *Lortholary 2010*, *Ostrovsky-Zeichner 2003*, *Walsh 2002*) do których, włączono pacjentów z ww. wskazaniami. Badania ze względu na niską wiarygodność (retrospektywne, badania bez grupy kontrolnej) nie zostały włączone do analizy głównej. Dodatkowo, należy podkreślić, iż odnalezione publikacje (*Lortholary 2010* [42], *Ostrovsky-Zeichner 2003* [40]) zawierają wyekstrahowane dane pacjentów z wielu badań i rejestrów m.in. firmy Pfizer®. W opracowaniach (*Perfect 2003* [43] i *Ostrovsky-Zeichner 2003*) analizowano leczenie ratujące worykonazolem po niepowodzeniu wcześniejszej terapii przeciwgrzybiczej (w tym m.in. flukonazolem). Wykazano wysoką odpowiedź na leczenie po zastosowaniu worykonazolu, gdzie odsetek oscylował od 52,4% do 56%. Głównymi działaniami niepożądanymi zarejestrowanymi po terapii worykonazolem były zaburzenia widzenia, wymioty oraz zaburzenia ze strony wątroby. Worykonazol okazał się również skuteczny w leczeniu scedosporiozy i fusariozy (*Lortholary 2010*, *Walsh 2002* [41]), gdzie również uzyskano wysoką odpowiedź na leczenie (*Fusarium species*: 47%). Wskaźnik 90-dniowego przeżycia wyniósł 42%. Podobne wyniki uzyskano w badaniu *Walsh 2002*, gdzie u dzieci z ciężkimi zakażeniami grzybiczymi wywołanymi przez *Scedosporium spp.* (8 pts.) u 63% z nich uzyskano całkowitą odpowiedź na leczenie.

## 15 Dyskusja

Celem niniejszej analizy było wykazanie, że zastosowanie worykonazolu podawanego doustnie:

- w leczeniu inwazyjnej aspergilozy posiada wyższą skuteczność i lepszy profil bezpieczeństwa w porównaniu z amfoterycyną B;
- w leczeniu kandydemii u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii posiada wyższą skuteczność i lepszy profil bezpieczeństwa w porównaniu ze schematem leczenia obejmującym amfoterycynę B, po której podawano flukonazol.

Analiza została przygotowana zgodnie z metodyką przeglądu systematycznego opartą na standardach *Cochrane Collaboration* [3], wytycznych AOTMiT [1] oraz zgodnie z Rozporządzeniem MZ 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 [2].

W wyniku systematycznego wyszukiwania odnaleziono 2 badania RCT *Global Comparative Aspergillosis Study (GCA)* i *Global Candidemia Study (GCS)*. Próba kliniczna GCA bezpośrednio porównuje efektywność kliniczną worykonazolu (VOR) z amfoterycyną B (AMFB) w leczeniu pacjentów z inwazyjną aspergilozą, natomiast badanie kliniczne GCS bezpośrednio porównuje efektywność kliniczną worykonazolu (VOR) ze schematem leczenia obejmującym amfoterycynę B, po której podawano flukonazol (AMFB/FLU) w leczeniu kandydemii u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii.

W 2008 roku powstały wytyczne EORTC/MSG (ang. *European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group*), w których zaproponowano nową klasyfikację aspergilozy. W związku, iż badanie (*Herbrecht 2002*) było oparte na klasyfikacji aspergilozy zaproponowanej przez badaczy GCA, autorzy badania postanowili uzupełnić analizę skuteczności klinicznej dla worykonazolu o nową klasyfikację wg definicji aspergilozy przygotowanej przez EORTC/MSG 2008 (*Herbrecht 2015*).

Do analizy włączono badania RCT, które według klasyfikacji doniesień naukowych zgodnej z AOTMiT charakteryzują się najwyższym poziomem

wiarygodności (typ IIA, czyli poprawnie zaprojektowana próba kliniczna z randomizacją).

Badania włączone do analizy głównej charakteryzowały się średnią wiarygodnością wewnętrzną - uzyskały po 3 punkty na 5 możliwych w skali JADAD. Obniżona punktacja wynikała z braku zastosowania metody podwójnego zaślepienia (*double-blind*) badań. Ze względu, iż analizowane interwencje różniły się formą podania nie było możliwe zastosowanie zaślepienia.

W celu poszerzenia oceny skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa włączono badania obserwacyjne >100 pacjentów z inwazyjną aspergilozą i kandydemią (I linia leczenia) lub badania postmarketingowe (populacja pacjentów z zakażeniami grzybiczymi).

Zaprezentowane populacje w badaniach GCA i GCS są zgodne z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL).

Podejmując decyzję o wyborze komparatora wzięto pod uwagę m.in. zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego oraz opinie ekspertów medycznych: [REDACTED]

[REDACTED] Za komparatory przyjęto: w leczeniu inwazyjnej aspergilozy - amfoterycynę B oraz w leczeniu kandydemii bez towarzyszącej neutropenii – schemat leczenia obejmujący amfoterycynę B, po której podawano flukonazol.

W analizowanym badaniu GCA stosowano konwencjonalną amfoterycynę B (dezoksychoolan amfoterycyny B). Zgodnie z wytycznymi klinicznymi w leczeniu inwazyjnej aspergilozy zalecana jest lipidowa postać amfoterycyny B ze względu na mniejszą nefrotoksyczność. Natomiast w opinii ekspertów medycznych, w Polsce stosowane są wszystkie postaci amfoterycyny, zarówno konwencjonalna jak i postaci niekonwencjonalne. Do niedawna *Fungizone* był sprowadzany na tzw. import docelowy do leczenia aspergilozy, głównie ze względów ekonomicznych. W chwili obecnej został on dopuszczony do obrotu na terenie Polski.

Amfoterycynę B w postaci klasycznej i liposomalnej charakteryzuje podobne spektrum działania i zastosowanie kliniczne zarówno wśród dorosłych, jak i dzieci [31].

Konwencjonalna amfoterycyna B była uważana za "złoty standard" leczenia inwazyjnych zakażeń grzybiczych przez ponad 40 lat. Jednak ze względu na swoją nefrotoksyczność powstały nowe formy lipidowe amfoterycyny B (liposomalna, koloidalna i lipidowa). W randomizowanym badaniu klinicznym *Bowden 2002* [32] porównywano lipidową (koloidalna) postać amfoterycyny z konwencjonalną amfoterycyną w leczeniu 174 pacjentów z inwazyjną aspergilożą. Wykazano porównywalną skuteczność kliniczną pomiędzy

analizowanymi preparatami (konwencjonalna AMFB vs koloidalna AMFB) dla następujących punktów końcowych: odpowiedź na leczenie (52% vs 51%), zgony (36% vs 45%) oraz zgony z powodu zakażenia grzybiczego (32% vs 26%). Przy czym większą nefrotoksyczność wykazano w grupie konwencjonalnej AMFB (49% vs 25%).

Reasumując można stwierdzić, iż obie postacie nie różnią się pod względem skuteczności klinicznej, jednak należy monitorować leczenie konwencjonalną AMFB pod kątem nefrotoksyczności, która może być odwracalna po przerwaniu leczenia, jeśli całkowita dawka w czasie kuracji nie przekroczyła 5,0 mg [31].

Mediana czasu trwania terapii worykonazolem w badaniu GCA wynosiła 77 dni (zakres od 2 do 84 dni), natomiast w próbie klinicznej GCS mediana czasu trwania leczenia wynosiła 15 dni (zakres: 1-57 dni). Zgodnie z informacją zawartą w ChPL czas trwania terapii zależy od odpowiedzi klinicznej i mikologicznej reakcji pacjenta, który powinien być możliwie najkrótszy. Długotrwałe leczenie, przekraczające 6 miesięcy, wymaga przeprowadzenia szczegółowej oceny korzyści i ryzyka. W związku, z czym przedstawiony okres obserwacji w badaniu możemy uznać za wystarczający do oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa badanego leku.

Zaprezentowane w badaniach GCA i GCS liczebności prób były wystarczające. Do badań GCA i GCS włączono odpowiednio: 391 pacjentów i 422 pacjentów.

Podczas wyboru punktów końcowych wzięto pod uwagę dokument EMA (2 April 2010 CHMP/EWP/1343/01 Rev. 1 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 [33]). Wyniki w badaniu GCA przedstawiane są dla klinicznie istotnych punktów końcowych: całkowita odpowiedź na leczenie, stabilizacja choroby, niepowodzenie leczenia. Dodatkowo, w ocenie skuteczności leczenia zwrócono uwagę na odsetek zgonów, jako punktu końcowego o kluczowej wadze klinicznej. Jak wskazują dane literatury medycznej, zakażenia grzybicze charakteryzują się wysoką śmiertelnością sięgającą 70%. Aż 75% grzybic potwierdzonych autopsyjnie nie jest wykazane za życia pacjenta. Odsetek zgonów w przypadku inwazyjnej postaci kandydemii sięga 39%, a w kandydemii rozsianej 40-80%. Pośród pacjentów poddanych chemioterapii, u których wystąpiło zakażenie *Aspergillus* odsetek zgonów dotyczy 49,3% chorych, natomiast w przypadku przeszczepu komórek krwiotwórczych dochodzi do 86,7% [34].

W obu analizowanych badaniach, jako główne punkty końcowe przyjęto odpowiedź na leczenie oraz wskaźnik sukcesu leczenia, dla których testowano założone hipotezy: *superiority* (GCA) oraz *non-inferiority* (GCA i GCS). Przy czym



należy zaznaczyć, iż zgony w tych jednostkach chorobowych stanowią istotny punkt końcowy ze względu na dużą śmiertelność.

W okresie trwania badania GCA odnotowano 42 (29,2%) zgonów w grupie VOR oraz 56 (42,1%) zgonów w grupie otrzymującej AMFB. Obliczony przez autorów badania GCA hazard względny wynosił 0,59 (95% CI: 0,40; 0,88) i był znamieny statystycznie na korzyść VOR. W przypadku próby klinicznej GCS pomimo braku istotności statystycznej wyników dla punktu końcowego zgony (dobór liczebności próby w badaniu nie bazował na punkcie końcowym związanym ze śmiertelnością tylko z odpowiedzią na leczenie), w grupie AMFB/FLU odsetki zgonów były wyższe aż o 6% w porównaniu do grupy VOR. W związku z tym możemy stwierdzić, iż VOR wykazuje wyższą skuteczność, szczególnie kliniczną, biorąc pod uwagę istotność kliniczną samego punktu końcowego jakim jest przeżycie; od AMFB/FLU dla tego punktu końcowego.

Biorąc pod uwagę charakterystykę pacjentów uczestniczących w badaniach włączonych do analizy głównej oraz dawkowanie leku, należy uznać, że uzyskane wyniki mają duże odniesienie do populacji generalnej.

Należy zaznaczyć, iż worykonazol wykazuje szerokie spektrum działania przeciwgrzybiczego. Silnie działa na gatunki z rodzaju *Candida*, w tym w szczególności odporne na flukonazol *C.krusei* i odporne szczepy *C. glabrata* i *C. albicans*) oraz wykazuje działanie grzybobójcze na szczepy *Aspergillus* [9].

Inwazyjna aspergiloza dotyka zazwyczaj pacjentów onkologicznych w szczególności z nowotworami układu krwiotwórczego i stanowi bardzo istotną przyczynę śmiertelności w tej grupie pacjentów. W badaniu GCA około 80% pacjentów stanowili chorzy onkologiczni, u których worykonazol wykazał korzystny wpływ na przeżycie oraz pozytywną odpowiedź na leczenie.

Refundacja dla produktu *Voriconazol Polpharma*<sup>®</sup> zwiększy dostęp pacjentom (w szczególności onkologicznym) do terapii skuteczniejszej i bezpieczniejszej niż obecnie stosowane leki w leczeniu zakażeń grzybiczych.

Ponadto, jest lekiem, który ze względu na dobrą penetrację do centralnego układu nerwowego daje możliwość wyleczenia najcięższych postaci aspergilozy [10].

W badaniu *Denning 2002* [36], które nie zostało włączone do analizy ze względu na brak grupy kontrolnej, również potwierdzono wysoką skuteczność w leczeniu inwazyjnej aspergilozy. Wśród 116 pacjentów z inwazyjną aspergilozą dobrą odpowiedź na leczenie uzyskano u 48%. Ponadto, dobre odpowiedzi na leczenie obserwowano u min. 60% pacjentów z płucną inwazyjną aspergilozą, u 58% z zaburzeniami układu krwiotwórczego.

Worykonazol jest zwykle dobrze tolerowany. Przypadki uszkodzenia funkcji wątroby w czasie terapii worykonazolem są zwykle niewielkiego stopnia



i manifestują się zwiększeniem w surowicy aktywności transaminaz, fosfatazy alkalicznej i stężenia bilirubiny. Hepatotoksyczność worykonazolu jest zależna od jego stężenia w surowicy i/lub dawki leku. Aktywność enzymów wątrobowych u chorych normalizuje się w czasie dalszego leczenia po zmniejszeniu lub bez zmniejszenia dawki leku [9, 10].

Należy podkreślić, iż worykonazol jest dostępny w formie dożylniej i doustnej, co umożliwia zastosowanie terapii sekwencyjnej, która zmniejsza koszt leczenia i cechuje się większą wygodą.

Mając powyższe na uwadze, wnioskowanie o ocenie efektywności klinicznej zastosowania worykonazolu w leczeniu inwazyjnej aspergilozy i kandydemii u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii jest wysokie.

## 16 Wkład pracy

### Lista osób zaangażowanych w tworzenie opracowania

	Strategia wyszukiwania; przeszukiwanie baz; selekcja badań do analizy; cel analizy i metodyka; charakterystyka badań; ocena wiarygodności; ocena efektywności klinicznej i bezpieczeństwa; ograniczenia i dyskusja, wnioski; podsumowanie
	Strategia wyszukiwania; przeszukiwanie baz; selekcja badań do analizy; cel analizy i metodyka; charakterystyka badań; ocena wiarygodności; ocena efektywności klinicznej i bezpieczeństwa; ograniczenia i dyskusja, wnioski; podsumowanie
	Konsultacje merytoryczne dotyczące praktyki leczenia zakażeń grzybiczych (inwazyjna aspergiloza, kandydemia) w Polsce.

Data zakończenia analizy: kwiecień 2015 r.

## 17 Załączniki

### 17.1 Strategie wyszukiwania

Tabela 57 PUBMED (data ostatniego wyszukiwania 27.03.2015 r.)

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	Voriconazole	4 201
#2	Voriconazole [Supplementary Concept]	2 333
#3	Voriconazol Polpharma	0
#4	Vfend	0
#5	Pfizer brand of voriconazole	0
#6	UK 109,496	4201
#7	uk-109,496	4201
#8	uk-109496	3
#9	uk 109496	3
#10	uk109496	4201
#11	2 (2, 4 difluorophenyl) 3 (5 fluoro 4 pyrimidiny) 1 (1h 1, 2, 4 triazol 1 yl) 2 butanol	0
#12	2 (2, 4 difluorophenyl) 3 (5 fluoropyrimidin 4 yl) 1 (1h 1, 2, 4 triazol 1 yl) butan 2 ol	1
#13	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	4 201

Tabela 58 EMBASE (data ostatniego wyszukiwania 27.03.2015 r.)

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	Voriconazole	12083
#2	'voriconazole'/exp	11770
#3	Voriconazol Polpharma	0
#4	Vfend	513

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#5	Pfizer brand of voriconazole	2
#6	UK 109,496	34
#7	uk-109,496	34
#8	uk-109496	106
#9	uk 109496	106
#10	uk109496	1
#11	2 (2, 4 difluorophenyl) 3 (5 fluoro 4 pyrimidynyl) 1 (1h 1, 2, 4 triazol 1 yl) 2 butanol"	0
#12	2 (2, 4 difluorophenyl) 3 (5 fluoropyrimidin 4 yl) 1 (1h 1, 2, 4 trlazol 1 yl) butan 2 ol	1
#13	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	12085

Tabela 59 COCHRANE (data ostatniego wyszukiwania 27.03.2015 r.)

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	Voriconazole	199
#2	'voriconazole' [Mesh]	0
#3	Voriconazol Polpharma	0
#4	Vfend	2
#5	Pfizer brand of voriconazole	0
#6	UK 109,496	0
#7	uk-109,496	0
#8	uk-109496	0
#9	uk 109496	0
#10	uk109496	0
#11	2 (2, 4 difluorophenyl) 3 (5 fluoro 4 pyrimidynyl) 1 (1h 1, 2, 4 triazol 1 yl) 2 butanol	0

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#12	2 (2, 4 difluorophenyl) 3 (5 fluoropyrimidin 4 yl) 1 (1h 1, 2, 4 triazol 1 yl) butan 2 ol	0
#13	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	199

Tabela 60 CRD (data 27.03.2015 r.)

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	Voriconazole	34
#2	'voriconazole' [Mesh]	0
#3	Voriconazol Polpharma	0
#4	Vfend	0
#5	Pfizer brand of voriconazole	0
#6	UK 109,496	0
#7	uk-109,496	0
#8	uk-109496	0
#9	uk 109496	0
#10	uk109496	0
#11	2 (2, 4 difluorophenyl) 3 (5 fluoro 4 pyrimidiny) 1 (1h 1, 2, 4 triazol 1 yl) 2 butanol	0
#12	2 (2, 4 difluorophenyl) 3 (5 fluoropyrimidin 4 yl) 1 (1h 1, 2, 4 triazol 1 yl) butan 2 ol	0
#13	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	34

## 17.2 Strategia wyszukiwania (badania nieopublikowane)

Tabela 61 CLINICAL TRIALS (data ostatniego wyszukiwania 27.03.2015 r.)

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	Voriconazole	122



## 17.3 Ocena wiarygodności badań

### 17.3.1 Ocena wiarygodności dla badań randomizowanych została przedstawiona w skali JADAD

Tabela 62 Ocena wiarygodności badań wg skali JADAD [5]

Kryteria	Badanie
Czy badanie zostało opisane jako randomizowane?	+1/0
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa?	+1/0
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	-1/0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	+1/0
Czy podano opis sposobu zaślepienia i czy przeprowadzono je prawidłowo?	+1/0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	-1/0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	+1/0
Suma	5

### 17.3.2 Ocena wiarygodności dla badań nierandomizowanych [6, 37]

Skala Newcastle-Ottawa Scale (NOS) dla badań kliniczno-kontrolnych

Badanie może otrzymać maksymalnie jedną gwiazdkę w przypadku każdego z pytań z części. Dobór pacjentów oraz Ocena efektów zdrowotnych. Maksymalnie 2 gwiazdki mogą zostać przyznane w przypadku pytania w części Czynniki zakłócające.

#### Dobór pacjentów

##### 1. Czy kryteria włączenia do grupy klinicznej zostały zdefiniowane we właściwy sposób?

- a. tak, niezależna walidacja kryteriów włączenia (np. > 1 osoba/zapis w dokumentacji medycznej/proces uzyskiwania informacji lub odwołanie do źródła danych pierwotnych takich jak wyniki prześwietleń RTG, odwołanie do dokumentacji medycznej/szpitalnej)
- b. tak, np. łączenie rekordów (ang. rekord linkage)<sup>6</sup> lub sposób bazujący na zgłoszeniach spontanicznych przez pacjentów
- c. brak opisu

##### 2. Reprezentatywność grupy klinicznej

- a. seria kolejnych przypadków/reprezentatywna (w sposób oczywisty) seria przypadków
- b. możliwy błąd selekcji pacjentów do badania/nieokreślona

##### 3. Dobór pacjentów do grupy kontrolnej

- a. pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tej samej społeczności, co pacjenci w grupie badanej

- b. pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tego samego ośrodka, co pacjenci w grupie badanej
- c. brak opisu

4. Jak zdefiniowano kryterium włączenia do grupy kontrolnej?

- a. brak choroby w wywiadzie
- b. brak opisu

Czynniki zakłócające

1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?

- a. grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem \_\_\_\_\_ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający)
- b. grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających  (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)

Ekspozycja

1. Czy ekspozycję na badany czynnik oceniano w sposób obiektywny?

- a. wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych)
- b. ustrukturyzowany wywiad, z zaślepieniem przynależności respondenta do grupy
- c. ustrukturyzowany wywiad, bez zaślepienia
- d. spontaniczne raportowanie/tylko dokumentacja medyczna
- e. brak opisu

2. Czy zastosowano tę samą metodą oceny ekspozycji w grupie klinicznej i kontrolnej?

- a. tak
- b. nie

3. Odsetek pacjentów z brakiem informacji o ekspozycji na czynnik chorobotwórczy

- c. ten sam odsetek pacjentów w obu grupach
- d. opis pacjentów z brakiem odpowiedzi
- e. różne odsetki w obu grupach lub brak opisu

\*łączenie danych zawartych w różnych zbiorach np. historii choroby czy dokumentach statystyki ludności, umożliwiające powiązanie informacji istotnych, ale odległych w czasie lub przestrzeni. Procedura łączenia rekordów pochodzących z różnych zbiorów jest możliwa tylko w oparciu o jednoznaczny system identyfikujący poszczególne osoby.

Skala Newcastle-Ottawa Scale (NOS) dla badań kohortowych

Badanie może otrzymać maksymalnie jedną gwiazdkę w przypadku każdego z pytań z części

Dobór pacjentów oraz Ocena efektów zdrowotnych. Maksymalnie 2 gwiazdki mogą zostać przyznane

w przypadku pytania w części Czynniki zakłócające.

Dobór pacjentów

1. Reprezentatywność grupy poddanej ekspozycji na badany czynnik

- a. w sposób właściwy reprezentuje średni \_\_\_\_\_ (opisz) w populacji
- b. w pewnym stopniu reprezentuje średni \_\_\_\_\_ w populacji
- c. wyselekcjonowana grupa osób narażonych na badany czynnik, np. pielęgniarki, ochotnicy

d. brak opisu

2. Dobór pacjentów do grupy nie poddanej ekspozycji na badany czynnik

- a. dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji
- b. dobrani w inny sposób
- c. brak opisu

3. W jaki sposób stwierdzano stopień narażenia pacjentów na badany czynnik?

- a. wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych)
- b. ustrukturyzowany wywiad
- c. spontaniczne raportowanie
- d. brak opisu

4. Wykazano, że badane efekty zdrowotne nie występowały na początku badania

- a. tak
- b. nie

Czynniki zakłócające

1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?

- a. grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem \_\_\_\_\_ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający)
- b. grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających  (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)
- c. Ocena efektów zdrowotnych

1. Czy punkty końcowe oceniano w sposób obiektywny?

- a. tak, niezależna ocena, metodą ślepej próby
- b. łączenie rekordów (ang. rekord linkage)
- c. spontaniczne zgłoszenia pacjentów
- d. brak opisu

2. Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, by mogły wystąpić efekty zdrowotne?

- a. tak (wybierz adekwatny czas obserwacji)
- b. nie

3. Czy badany stan kliniczny oceniono, u wszystkich pacjentów, u których obserwację rozpoczęto?

- a. tak
- b. niewielkie prawdopodobieństwo wprowadzenia błędu – wysoki odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie - > \_\_\_\_% (wybierz adekwatny odsetek) lub opis pacjentów utraconych z badania
- c. odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie < \_\_\_\_% (wybierz adekwatny odsetek) lub brak opisu pacjentów utraconych z badania
- d. nie podano

Tabela 63 Arkusz oceny wiarygodności badań – opracowanie własne w oparciu o *Institute of Health Economics* [37]

Sekcja	Pytanie
Populacja	<b>1. Czy populacja włączona do badania była precyzyjnie opisana? (rodzaj choroby)</b>
	TAK      Jeśli podane zostały dokładne dane opisujące analizowaną populację pacjentów
	NIE        Jeśli brak jakichkolwiek informacji
	NIEJASNE      Jeśli podane zostały tylko wybrane parametry opisujące tę populację badaną
	<b>2. Czy podano kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania?</b>
	TAK        Jeśli podano zarówno kryteria włączenia jak i wykluczenia
NIE        Jeśli nie podano ani kryteriów włączenia jak i wykluczenia	
NIEJASNE      Jeśli podano tylko kryteria włączenia lub tylko wykluczenia	
Interwencja	<b>3. Czy podano precyzyjnie opis interwencji?</b>
	TAK        Jeśli podano szczegółowe informacje z uwzględnieniem dawek za 1 kurs oraz skumulowanych, oraz odstępie między kursami
	NIE        Jeśli nie podano szczegółowych informacji
	NIEJASNE      Jeśli podano tylko informacje o pojedynczych dawkach za kurs lub tylko dawki skumulowane
	<b>4. Czy podano opis interwencji dodatkowych?</b>
	TAK        Jeśli podano szczegółowy opis stosowanych interwencji dodatkowych
NIE        Jeśli nie podano żadnych informacji o dodatkowych interwencjach	
NIEJASNE      Jeśli podano informacje, iż zastosowano dodatkowe interwencje bez ich szczegółowego opisu	
Follow-up	<b>5. Czy podany został follow up?</b>
	TAK        Jeśli podano co najmniej średni czas (medianę) obserwacji pacjentów
	NIE        Jeśli brak informacji o okresie obserwacji
	NIEJASNE      Jeśli podano czas trwania obserwacji tylko dla części pacjentów, lub podano, iż pacjenci byli obserwowani do końca trwania badania
	<b>6. Czy wszyscy pacjenci zostali przeanalizowani na zakończenie follow up?</b>
	TAK        Jeśli podano informacje o wszystkich pacjentach włączonych do analizy
NIE        Jeśli nie wszyscy pacjenci zostali włączeni do analizy i nie podano informacji o powodach ich wykluczenia	
NIEJASNE      Jeśli nie wszyscy pacjenci zostali włączeni do analizy, ale podano powody ich wykluczenia	
Wyniki	<b>7. Czy przedstawiono wyniki w sposób umożliwiający wnioskowanie/analizę?</b>
	TAK        Jeśli podano wszystkie potrzebne dane
	NIE        Jeśli nie podano wszystkich danych
	NIEJASNE      Jeśli podano wszystkie informacje, ale sposób ich prezentacji utrudniał wnioskowanie np. brak wyników skumulowanych
	<b>8. Czy podano definicje punktów końcowych?</b>
	TAK        Jeśli podano definicje analizowanych punktów końcowych np. opis użytych klasyfikacji, skal
	NIE        Jeśli nie podano opisów punktów końcowych
	NIEJASNE      Jeśli podano definicje nie dla wszystkich punktów końcowych
	<b>9. Czy przedstawiono wyniki dla wszystkich punktów końcowych, które deklarowano w protokole?</b>

Sekcja	Pytanie
	TAK
	NIE
	NIEJASNE
	Jeśli wyniki podano dla wszystkich punktów końcowych
	Jeśli nie podano wyników dla wszystkich punktów końcowych
	Jeśli podano wyniki dla głównych punktów końcowych
	10. Czy jeśli populacje włączone do badania była szersze niż kryteria włączenia do przeglądu to czy przedstawiono odrębne wyniki dla subpopulacji?
	TAK
	NIE
	NIEJASNE
	Jeśli pacjenci włączeni do badania byli zgodni z kryteriami włączenia do przeglądu lub sposób prezentacji wyników w publikacji umożliwia analizę dla wybranej subpopulacji, dla wszystkich istotnych klinicznie punktów końcowych
	Jeśli sposób prezentacji wyników uniemożliwia analizę dla wybranej populacji pacjentów
	Jeśli sposób prezentacji wyników w publikacji umożliwia analizę dla wybranej subpopulacji, ale nie dla wszystkich istotnych klinicznie punktów końcowych
	11. Czy uwzględniono istotne klinicznie punkty końcowe (np odpowiedź na leczenie, zgony)?
	TAK
	NIE
	NIEJASNE
	Jeśli uwzględniono większość lub wszystkie
	Jeśli nie uwzględniono żadnego
	Jeśli uwzględniono tylko część
	12. Czy przedstawiono dane dotyczące bezpieczeństwa?
	TAK
	NIE
	NIEJASNE
	Jeśli podano wartości liczbowe: liczba pacjentów (%) lub zdarzeń
	Jeśli nie podano
	Jeśli podano informacje opisowe, bez wartości liczbowych
Podsumowanie	13. Czy badanie posiada wystarczającą wiarygodność wewnętrzną umożliwiającą wnioskowanie?
	TAK
	NIE
	NIEJASNE
	14. Czy istnieje możliwość odniesienia wyników na populację polską? (wiarygodność zewnętrzna)
	TAK
	NIE
	NIEJASNE



## 17.4 Ocena zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach

Poniżej przedstawiono ocenę zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ z dn. 2 kwietnia 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 [2].

Tabela 64 Ocena zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań [2]

Parametr		Komentarz
1. Opis problemu zdrowotnego uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej:		
▪ wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji.	<input checked="" type="checkbox"/>	APD Rozdział 4, 4.1, 4.2
2. Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania.	<input checked="" type="checkbox"/>	APD Rozdział: 6
3. Przegląd systematyczny badań pierwotnych.	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 8,9
4. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu, o którym mowa w pkt 3, w zakresie:	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział: 5.4, 5.5
a. charakterystyki populacji, w której prowadzone były badania;	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 8.4, 9.4
b. charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach.	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 8.5, 9.5
c. parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań.	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 5.5, 8.6, 8.7, 9.6, 9.7
d. metodyki badań	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 8.2, 9.2
5. Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria, o których mowa w pkt. 4 lit. a i b.	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 5.1, 7
Przegląd, o którym mowa w pkt. 3, zawiera:		

Parametr		Komentarz
1. zgodność kryterium, o którym mowa w pkt. 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku;	<input checked="" type="checkbox"/>	APD Rozdział: 4.1.1 AKŁ Rozdział 8.4, 9.4, 15
2. zgodność kryterium, o którym mowa w pkt. 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	<input checked="" type="checkbox"/>	APD Rozdział 5 AKŁ Rozdział 9.5, 15
Przeгляд, o którym mowa w pkt. 3, zawiera:		
1. porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z Inną technologią opcjonalną;	<input checked="" type="checkbox"/>	APD Rozdział 6.1, 6.2 AKŁ Rozdział 15
2. wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w pkt. 4;	<input checked="" type="checkbox"/>	AKŁ Rozdział 8.1, 9.1
3. opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych;	<input checked="" type="checkbox"/>	AKŁ Rozdział 17.1, 17.2
4. opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu;	<input checked="" type="checkbox"/>	AKŁ Rozdział 5.4, 6.1
5. charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:	<input checked="" type="checkbox"/>	AKŁ Rozdział 8.2, 9.2
a. opisu metodyki badania, w tym wskazania, czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej:	<input checked="" type="checkbox"/>	AKŁ Rozdział 8.2
➤ wykazanie wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną;	<input checked="" type="checkbox"/>	AKŁ Rozdział 8.2
➤ wykazanie równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej.	<input type="checkbox"/>	Nie dotyczy
➤ wykazanie, że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej,	<input checked="" type="checkbox"/>	AKŁ Rozdział 8.2, 9.2
b. kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania,	<input checked="" type="checkbox"/>	AKŁ Rozdział 8.4, 9.4
c. opisu procedury przypisania osób badanych do technologii,	<input checked="" type="checkbox"/>	AKŁ Rozdział 8.2, 8.5, 9.2, 9.5
d. charakterystyki grupy osób badanych,	<input checked="" type="checkbox"/>	AKŁ Rozdział 8.4, 9.4
e. charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane,	<input checked="" type="checkbox"/>	AKŁ Rozdział 8.5, 9.5

Parametr		Komentarz
f. wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu,	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 8.2, 8.6, 9.2, 8.7, 9.6, 9.7
g. informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem,	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 8.2, 8.7.1, 9.2, 9.7.1
h. wskazania źródeł finansowania badania.	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 8.2, 9.2
6. zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w pkt. 4 lit. c, w postaci tabelarycznej;	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 8.6, 8.7, 9.6, 9.7
7. informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (European Medicines Agency) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (Food and Drug Administration).	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 11.1, 11.2
Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.	<input type="checkbox"/>	Nie dotyczy
Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	<input checked="" type="checkbox"/>	
Analiza o której mowa musi zawierać:		
➤ dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 18, 20
➤ wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 5.2.1, 18, 20

Tabela 65 Rekategoryzacja 379 przypadków - przeływ pacjentów (Herbrecht 2015)

Stara definicja	Liczba przypadków	Przeływ pacjentów	Nowa definicja	Liczba przypadków
Potwierdzona aspergiloza	108	56 pts. jako potwierdzona inwazyjna aspergiloza 49 pts. jako prawdopodobna inwazyjna aspergiloza 3 pts. jako nieokreślona lub brak inwazyjnej aspergilozy	Potwierdzona aspergiloza	59
Prawdopodobna aspergiloza	169	101 pts. jako prawdopodobna inwazyjna aspergiloza 64 pts. jako możliwa inwazyjna aspergiloza 4 pts. jako nieokreślona lub brak inwazyjnej aspergilozy	Prawdopodobna aspergiloza	178
Nieokreślona lub brak inwazyjnej aspergilozy	102	3 pts. jako potwierdzona inwazyjna aspergiloza 28 pts. jako prawdopodobna inwazyjna aspergiloza 42 pts. jako możliwa inwazyjna aspergiloza 29 pts. jako nieokreślona lub brak inwazyjnej aspergilozy	Możliwa aspergiloza	106
			Nieokreślona lub brak inwazyjnej aspergilozy	36

Tabela 66 Główne różnice w definicjach inwazyjnej aspergilozy; GCA vs EORTC/MSG 2008 (Herbrecht 2015)

Kryteria	Definicja wg <i>Global Comparative Aspergillosis Study</i>	Definicja wg <i>EORTC/MSG 2008</i>
Czynniki gospodarza + guzki typu „halo” lub objaw powietrznego rąbka w kształcie półksiężyca + negatywny wynik badania mykologicznego	Prawdopodobna inwazyjna aspergiloza*	Możliwa inwazyjna aspergiloza
Czynniki gospodarza + guzki (bez zmian typu „halo”) lub gęste dobrze ograniczone zmiany, negatywny wynik badania mykologicznego	Nieokreślona	Możliwa inwazyjna aspergiloza

Kryteria	Definicja wg <i>Global Comparative Aspergillus Study</i>	Definicja wg <i>EORTC/MSG 2008</i>
Pozytywny wynik badania mikologicznego lub popłuczyny oskrzelowo - pęcherzykowej u pacjentów z neutropenią lub u pacjentów z allogenicznym przeszczepem krwiotwórczym komórek macierzystych.**	Potwierdzona inwazyjna aspergiloza	Możliwa inwazyjna aspergiloza
Wynik pozytywny dla antygenu galaktomannanowego <i>Aspergillus</i> w surowicy	Wyniki niedostępne w czasie pierwotnej analizy	Wyniki dostępne i zastosowane w analizie

\*w przypadku braku innych dowodów etiologicznych; \*\*obecność właściwych objawów radiologicznych; ^ wynik pozytywny dla antygenu galaktomannanowego *Aspergillus* w popłuczynie oskrzelowo - pęcherzykowej jest także akceptowalna jako kryterium mikologiczne, iecz żadna próba nie była przebadana u pacjentów włączonych do tego badania



## 17.5 Formularz ekstrakcji danych

Tabela 67 Formularz ekstrakcji danych; *Data Collection Form (DCF)*

Metodyka			
Populacja	<u>Kryteria włączenia:</u>		
	<u>Kryteria wykluczenia:</u>		
	Parametr	Interwencja	Komparator
Interwencja			
Komparator			
Punkty końcowe			
Rezygnacje z badania			
Sponsorzy			
Stan upublicznienia			

Tabela 68 Formularz ekstrakcji danych dychotomicznych

Porównanie	Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Interwencja			Kontrola			
				N	n	%	N	n	%	

Tabela 69 Formularz ekstrakcji danych ciągłych

Porównanie	Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Interwencja			Kontrola			
				N	średnia	SD	N	średnia	SD	

## 18 Lista badań wykluczonych

Referencje	Powód wykluczenia
Ally R., D. Schurmann, W. Kreisel, G. Carosi, K. A Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Multicenter Trial of Voriconazole and Fluconazole in the Treatment of Esophageal Candidiasis in Immunocompromised Patients. <i>Int J Hematol.</i> 2008 Mar;87(2):126-31.	Nieadekwatna populacja
Aifandari S, Leroy O, de Botton S, Yakoub-Agha I. Management of aspergillosis in immunocompromised patients. Recommendations of Lille University Hospital–4th version–November 2004. <i>Med Mal Infect.</i> 2005 Mar;35(3):121-34.	Przegląd systematyczny
Alvarez-Lerma F, Nicolás-Arfelis JM, Rodríguez-Borregán JC, Díaz-Regañón J, Sa-Borges M, García-López F, Allepuz-Palau A. Clinical use and tolerability of voriconazole in the treatment of fungal infections in critically ill patients. <i>J Chemother.</i> 2005 Aug;17(4):417-27.	Nieadekwatna populacja
Baden LR, Katz JT, Fishman JA, Koziol C Salvage therapy with voriconazole for invasive fungal infections in patients failing or intolerant to standard antifungal therapy. <i>Transplantation.</i> 2003 Dec 15;76(11):1632-7.	Nieadekwatna populacja
Bartelink IH, Wolfs T, Jonker M, de Waal M, Egberts TC. Highly variable plasma concentrations of voriconazole in pediatric hematopoietic stem cell transplantation patients. <i>Antimicrob Agents Chemother.</i> 2013 Jan;57(1):235-40.	Nieadekwatne punkty końcowe
Racil Z. Monitoring trough voriconazole plasma concentrations in haematological patients: real life multicentre experience. <i>Mycoses,</i> 2012, 55, 483-492.	Nieadekwatna populacja
Böhme A, Ruhnke M, Buchheidt D, Cornely OA. Treatment of invasive fungal infections in cancer patients—recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). <i>Ann Hematol.</i> 2009 Feb;88(2):97-110.	Opracowanie wtórne
Bowden R, Chandrasekar P, White MH, Li X. A double-blind, randomized, controlled trial of amphotericin B colloidal dispersion versus amphotericin B for treatment of invasive aspergillosis in immunocompromised patients. <i>Clin Infect Dis.</i> 2002 Aug 15;35(4):359-66.	Nieadekwatna interwencja
Marr KA. Combination Antifungal Therapy for Invasive Aspergillosis A Randomized Trial. <i>Ann Intern Med.</i> 2015;162:81-89.	Nieadekwatny komparator
Bow EJ, Evans G, Fuller J, Laverdière M. Canadian clinical practice guidelines for invasive candidiasis in adults. <i>Can J Infect Dis Med Microbiol.</i> 2010 Winter;21(4):e122-50.	Opracowanie wtórne
Butrym A., Zywar K., Dzieczenia J., Mazur G. Inwazyjne zakażenia grzybicze u pacjentów z nowotworami hematologicznymi. <i>Mikologia Lekarska;</i> 2011; 18(1); str.: 47-53.	Opracowanie wtórne
Cadranel J, Philippe B, Hennequin C, Bergeron A. Voriconazole for chronic pulmonary aspergillosis: a prospective multicenter trial. <i>Eur J Clin Microbiol Infect Dis.</i> 2012 Nov;31(11):3231-9.	Brak grupy kontrolnej
Cesaro S, Strugo L, Alaggio R, Cecchetto G, Rigobello L. Voriconazole for invasive aspergillosis in oncohematological patients: a single-center pediatric experience. <i>Support Care Cancer.</i> 2003 Nov;11(11):722-7.	Brak grupy kontrolnej
Chen J, Yang Q, Huang J, Li L. Risk factors for invasive pulmonary aspergillosis and hospital mortality in acute-on-chronic liver failure patients: a retrospective-cohort study. <i>Int J Med Sci.</i> 2013 Sep 18;10(12):1625-31.	Nieadekwatna populacja

Referencje	Powód wykluczenia
Choi SH, Lee SY, Hwang JY, Lee SH, Yoo KH, Sung KW, Koo HH, Kim YJ. Importance of voriconazole therapeutic drug monitoring in pediatric cancer patients with invasive aspergillosis. <i>Pediatr Blood Cancer</i> . 2013 Jan;60(1):82-7.	Brak grupy kontrolnej
Chu HY, Jain R, Xie H, Pottinger P, Fredricks DN. Voriconazole therapeutic drug monitoring: retrospective cohort study of the relationship to clinical outcomes and adverse events. <i>BMC Infect Dis</i> . 2013 Feb 26;13:105.	Brak grupy kontrolnej
Cornely O. A, Bassetti M., Calandra T.. ESCMID* guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: non-neutropenic adult patients. <i>Clin Microbiol Infect</i> 2012; 18 (Suppl. 7): 19-37.	Opracowanie wtórne
Denning DW, Ribaud P, Milpied N, Caillot D. Efficacy and safety of voriconazole in the treatment of acute invasive aspergillosis. <i>Clin Infect Dis</i> . 2002 Mar 1;34(5):563-71.	Brak grupy kontrolnej
Doby EH, Benjamin DK Jr, Blaschke AJ, Ward RM. Therapeutic monitoring of voriconazole in children less than three years of age: a case report and summary of voriconazole concentrations for ten children. <i>Pediatr Infect Dis J</i> . 2012 Jun;31(6):632-5.	Brak grupy kontrolnej
Eiden C, Peyrière H, Cociglio M, Djezzar S, Hansel S, Blayac JP, Hillaire-Buys D; Network of the French Pharmacovigilance Centers. Adverse effects of voriconazole: analysis of the French Pharmacovigilance Database. <i>Ann Pharmacother</i> . 2007 May;41(5):755-63.	Brak grupy kontrolnej
Flückiger U, Marchetti O, Bille J, Eggimann P. Treatment options of invasive fungal infections in adults. <i>Swiss Med Wkly</i> . 2006 Jul 22;136(29-30):447-63.	Opracowanie wtórne
Friberg Lena E., Patanjali Ravva, Mats O. Karlsson. Integrated Population Pharmacokinetic Analysis of Voriconazole in Children, Adolescents, and Adults. <i>Antimicrobial agents and chemotherapy</i> , Jan. 2011, p. 184-189.	Nieadekwatne punkty końcowe
Glöckner A., Cornely O.A. Invasive Candida-Infektionen bei nichtneutropenischen Erwachsenen. <i>Der Anaesthesist</i> December 2013, Volume 62. Issue 12, pp 1003-1009	Opracowanie wtórne
Gorski E, Esterly JS, Postelnick M. Evaluation of hepatotoxicity with off-label oral-treatment doses of voriconazole for invasive fungal infections. <i>Antimicrob Agents Chemother</i> . 2011 Jan;55(1):184-9.	Nieadekwatna grupa kontrolna
Groß A. H., Ritter. J. Diagnosis and Management of Fungal Infections and Pneumocystis Pneumonitis in Pediatric Cancer Patients. <i>Klin Padiatr</i> 2005; 217: 37-66	Opracowanie wtórne
Groß A.H, Castagnola E., Cesaro S, Dalle J.L. Fourth European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-4): guidelines for diagnosis, prevention, and treatment of invasive fungal diseases in paediatric patients with cancer or allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation. <i>Lancet Oncol</i> 2014; 15: e327-40.	Opracowanie wtórne
Heinz WJ, Silling G, Böhme A. Utilisation, efficacy and safety of voriconazole: prospective, non-interventional study on treatment of IFIs in clinical practice. <i>Curr Med Res Opin</i> . 2011 Feb;27(2):335-42.	Brak grupy kontrolnej
Hamada Y, Tokimatsu I, Mikamo H. Practice guidelines for therapeutic drug monitoring of voriconazole: a consensus review of the Japanese Society of Chemotherapy and the Japanese Society of Therapeutic Drug Monitoring. <i>Journal of Infection and Chemotherapy</i> June 2013, Volume 19, Issue 3, pp 381-392,	Przegląd systematyczny
Hatipoglu N, Hatipoglu H. Combination antifungal therapy for invasive fungal infections in children and adults. <i>Expert Rev Anti Infect Ther</i> . 2013 May;11(5):523-35.	Opracowanie wtórne
Herbrecht R. Voriconazole: therapeutic review of a new azole antifungal. <i>Expert Rev Anti Infect Ther</i> . 2004 Aug;2(4):485-97.	Opracowanie wtórne

Referencje	Powód wykluczenia
Herbrecht R., Fluckiger U., Gachot B. Treatment of invasive Candida and invasive Aspergillus infections in adult haematological patients. EJC supplements 5 (2007) 49 –59	Opracowanie wtórne
Hoenigl M, Duettmann W, Raggam RB, Seeber K. Potential factors for inadequate voriconazole plasma concentrations in intensive care unit patients and patients with hematological malignancies. Antimicrob Agents Chemother. 2013 Jul;57(7):3262-7.	Nieadekwatne punkty końcowe
Van Arkel C, Rijnders BJ. Incidence of voriconazole hepatotoxicity during intravenous and oral treatment for invasive fungal infections. J Antimicrob Chemother. 2006 Jun;57(6):1248-50.	Nieadekwatna populacja
Hope W., Castagnola E., Groll A. H. ESCMID* guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: prevention and management of invasive infections in neonates and children caused by Candida spp. Clin Microbiol Infect 2012; 18 (Suppl. 7): 38–52	Opracowanie wtórne
Howard A, Hoffman J, Sheth A. Clinical application of voriconazole concentrations in the treatment of invasive aspergillosis. Ann Pharmacother. 2008 Dec;42(12):1859-64.	Przegląd systematyczny
Husain S, Muñoz P, Forrest G, Alexander BD. Infections due to Scedosporium apiospermum and Scedosporium prolificans in transplant recipients: clinical characteristics and impact of antifungal agent therapy on outcome. Clin Infect Dis. 2005 Jan 1;40(1):89-99.	Nieadekwatna populacja
Jacobs F, Selleslag D, Aoun M, Sonet A, Gadisseur. An observational efficacy and safety analysis of the treatment of acute invasive aspergillosis using voriconazole. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2012 Jun;31(6):1173-9.	Brak grupy kontrolnej
Jain LR, Denning DW. The efficacy and tolerability of voriconazole in the treatment of chronic cavitary pulmonary aspergillosis. J Infect. 2006 May;52(5):e133-7.	Brak grupy kontrolnej
Karthaus M. Prophylaxis and treatment of invasive aspergillosis with voriconazole, posaconazole and caspofungin: review of the literature. Eur J Med Res. 2011 Apr 28;16(4):145-52.	Opracowanie wtórne
Katragkou A, Roilides E. Best practice in treating infants and children with proven, probable or suspected invasive fungal infections. Curr Opin Infect Dis. 2011 Jun;24(3):225-9.	Opracowanie wtórne
Kauffman CA. Clinical efficacy of new antifungal agents. Curr Opin Microbiol. 2006 Oct;9(5):483-8.	Opracowanie wtórne
Kullberg BJ, Verweij PE, Akova M. European expert opinion on the management of invasive candidiasis in adults. Clin Microbiol Infect. 2011 Sep;17 Suppl 5:1-12.	Opracowanie wtórne
Larru B, Zaoutis TE. Newer antifungal agents. Curr Opin Pediatr. 2013 Feb;25(1):110-5.	Opracowanie wtórne
Lass-Flörl C. Triazole antifungal agents in invasive fungal infections: a comparative. Drugs. 2011 Dec 24;71(18):2405-19. review.	Opracowanie wtórne
Lat A, Thompson GR 3rd. Update on the optimal use of voriconazole for invasive fungal infections. Infect Drug Resist. 2011;4:43-53.	Opracowanie wtórne
Leroux S, Ullmann AJ. Management and diagnostic guidelines for fungal diseases in infectious diseases and clinical microbiology: critical appraisal. Clin Microbiol Infect. 2013 Dec;19(12):1115-21.	Opracowanie wtórne
Lortholary O, Obenga G, Biswas P, Caillot D, International retrospective analysis of 73 cases of invasive fusariosis treated with voriconazole Antimicrob Agents Chemother. 2010 Oct;54(10):4446-50.	Nieadekwatna populacja
Maertens J, Marchetti O, Herbrecht R, Cornely OA. European guidelines for antifungal management in leukemia and hematopoietic stem cell transplant recipients: summary of the ECIL 3–2009 update. Bone	Opracowania wtórne



Referencje	Powód wykluczenia
Marrow Transplant. 2011 May;46(5):709-18.	
Moussset S, Buchheidt D, Heinz W, Ruhnke M. Treatment of invasive fungal infections in cancer patients—updated recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). <i>Ann Hematol.</i> 2014 Jan;93(1):13-32.	Opracowanie wtórne
Mikułska M, Novelli A, Aversa F, Cesaro S. Voriconazole in clinical practice. <i>J Chemother.</i> 2012 Dec;24(6):311-27.	Opracowanie wtórne
Mleczko A. Vorikonazol i caspofungina – nowe leki w leczeniu grzybic układowych. <i>Postępy Dermatologii i Alergologii XXI</i> ; 2004/5: 240–246.	Opracowanie wtórne
Oliveira Fde M, Unis G, Hochhegger B, Severo LC. <i>Scedosporium apiospermum</i> eumycetoma successfully treated with oral voriconazole: report of a case and review of the Brazilian reports on scedosporiosis. <i>Rev Inst Med Trop Sao Paulo.</i> 2013 Mar-Apr;55(2):121-3.	Nieadekwatna populacja
Ostrosky-Zeichner L, Oude Lashof AM, Kullberg BJ, Rex JH. Voriconazole salvage treatment of invasive candidiasis. <i>Eur J Clin Microbiol Infect Dis.</i> 2003 Nov;22(11):651-5.	Nieadekwatna populacja
Park WB, Kim NH, Kim KH, Lee SH, Nam WS. The effect of therapeutic drug monitoring on safety and efficacy of voriconazole in invasive fungal infections: a randomized controlled trial. <i>Clin Infect Dis.</i> 2012 Oct;55(8):1080-7.	Brak adekwatnej grupy kontrolnej
Pascual A, Calandra T, Bolay S, Buclin T, Bille J, Marchetti O. Voriconazole therapeutic drug monitoring in patients with invasive mycoses improves efficacy and safety outcomes. <i>Clin Infect Dis.</i> 2008 Jan 15;46(2):201-11.	Nieadekwatne punkty końcowe
Pappas P. G, Rex J. H. Guidelines for Treatment of Candidiasis. <i>Clinical Infectious Diseases</i> 2004; 38:161-89	Opracowanie wtórne
Pappas PG, Kauffman CA. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. <i>Clin Infect Dis.</i> 2009 Mar 1;48(5):503-35.	Opracowanie wtórne
Pearson MM, Rogers PD, Cleary JD, Chapman SW. Voriconazole: a new triazole antifungal agent. <i>Ann Pharmacother.</i> 2003 Mar;37(3):420-32.	Przegląd systematyczny
Perfect JR, Marr KA, Walsh TJ, Greenberg RN, DuPont B. Voriconazole treatment for less-common, emerging, or refractory fungal infections. <i>Clin Infect Dis.</i> 2003 May 1;36(9):1122-31.	Nieadekwatna populacja
Ostrosky-Zeichner L, Pappas PG. Invasive candidiasis in the intensive care unit. <i>Crit Care Med.</i> 2006 Mar;34(3):857-63.	Opracowanie wtórne
Ruhnke M, Paiva JA, Meersseman W, Pachi J, Grigoras I. Anidulafungin for the treatment of candidaemia/invasive candidiasis in selected critically ill patients. <i>Clin Microbiol Infect.</i> 2012 Jul;18(7):680-7.	Nieadekwatna interwencja
Ruhnke M, Rickerts V, Cornely OA. Diagnosis and therapy of <i>Candida</i> infections: joint recommendations of the German Speaking Mycological Society and the Paul-Ehrlich-Society for Chemotherapy. <i>Mycoses.</i> 2011 Jul;54(4):279-310.	Opracowanie wtórne
Saito T, Fujituchi S, Tao Y, Sasaki Y, Ogawa K. Efficacy and safety of voriconazole in the treatment of chronic pulmonary aspergillosis: experience in Japan. <i>Infection.</i> 2012 Dec;40(6):661-7.	Brak grupy kontrolnej
Sambatakou H, Dupont B, Lode H, Denning DW. Voriconazole treatment for subacute invasive and chronic pulmonary aspergillosis. <i>Am J Med.</i> 2006 Jun;119(6):527.e17-24.	Brak grupy kontrolnej
Sandherr M, Maschmeyer G. Pharmacology and metabolism of voriconazole and Posaconazole in the treatment of invasive aspergillosis: review of the literature. <i>Eur J Med Res.</i> 2011 Apr 28;16(4):139-44.	Opracowanie wtórne



Referencje	Powód wykluczenia
Schwartz S, Ruhnke M, Ribaud P, Corey L, Driscoll T. Improved outcome in central nervous system aspergillosis, using voriconazole treatment. <i>Blood</i> . 2005 Oct 15;106(8):2641-5.	Brak grupy kontrolnej
Scott LJ, Simpson D. Voriconazole : a review of its use in the management of invasive fungal infections. <i>Drugs</i> . 2007;67(2):269-98.	Przegląd systematyczny
Scudeller L, Viscoli C, Menichetti F. An Italian consensus for invasive candidiasis management (ITALIC). <i>Infection</i> . 2014 Apr;42(2):263-79.	Opracowanie wtórne
Soler-Palacín P, Frick MA, Martín-Nalda A, Lanaspá M. Voriconazole drug monitoring in the management of invasive fungal infection in immunocompromised children: a prospective study. <i>J Antimicrob Chemother</i> . 2012 Mar;67(3):700-6.	Brak grupy kontrolnej
Thomas L, Baggen L, Chisholm J, Sharland M. Diagnosis and treatment of aspergillosis in children. <i>Expert Rev Anti Infect Ther</i> . 2009 May;7(4):461-72.	Opracowanie wtórne
Traunmüller F, Popovic M, Konz KH, Smolle-Jüttner FM, Joukhadar C. Efficacy and safety of current drug therapies for invasive aspergillosis. <i>Pharmacology</i> . 2011;88(3-4):213-24.	Opracowanie wtórne
Ullmann AJ. Review of the safety, tolerability, and drug interactions of the new antifungal agents caspofungin and voriconazole. <i>Curr Med Res Opin</i> . 2003;19(4):263-71.	Opracowanie wtórne
Ullmann AJ, Akova M, Herbrecht R, Viscoli C. ESCMID* guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: adults with haematological malignancies and after haematopoietic stem cell transplantation (HCT). <i>Clin Microbiol Infect</i> . 2012 Dec;18 Suppl 7:53-67.	Opracowanie wtórne
Vehreschild JJ, Böhme A, Reichert D, Kiehl MG. Treatment of invasive fungal infections in clinical practice: a multi-centre survey on customary dosing, treatment indications, efficacy and safety of voriconazole. <i>Int J Hematol</i> . 2008 Mar;87(2):126-31.	Niadekwatna populacja
Walsh TJ, Lutsar I, Driscoll T, Dupont B, Roden M. Voriconazole in the treatment of aspergillosis, scedosporiosis and other invasive fungal infections in children. <i>Pediatr Infect Dis J</i> . 2002 Mar;21(3):240-8.	Brak grupy kontrolnej
Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. <i>Clin Infect Dis</i> . 2008 Feb 1;46(3):327-60.	Opracowanie wtórne
Zhang XZ, Huang XE, Xu YL. Phase II study on voriconazole for treatment of Chinese patients with malignant hematological disorders and invasive aspergillosis. <i>Asian Pac J Cancer Prev</i> . 2012;13(5):2415-8.	Brak grupy kontrolnej

## 19 Spis tabel

Tabela 1 Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji do analizy .....	16
Tabela 2 Odnalezione przeglądy systematyczne ( <i>Jørgensen 2014, Freemantle 2011, Blyth 2010, Wang 2010, Mills 2009, Gafer-Gilli 2008</i> ) .....	22
Tabela 3 Charakterystyka badania włączonego do analizy głównej (GCA) .....	28
Tabela 4 Ocena wiarygodności w skali JADAD – (GCA) .....	31
Tabela 5 Kryteria włączenia i wykluczenia z badania (GCA) .....	31
Tabela 6. Definicje aspergilozy wg autorów badania GCA oraz wytycznych EORTC/MSG 2008 (GCA) .....	32
Tabela 7. Analizowane populacje (GCA) .....	33
Tabela 8 Charakterystyka populacji włączonej do analizy (GCA).....	34
Tabela 9 Charakterystyka interwencji (GCA) .....	36
Tabela 10 Liczba pacjentów, którzy przeszli „switch” na inną terapię przeciwgrzybiczą (GCA) .....	36
Tabela 11 Przyczyny zmiany na inną terapię przeciwgrzybiczą (GCA) ^ .....	37
Tabela 12 Charakterystyka punktów końcowych z zakresu skuteczności klinicznej uwzględnionych w analizie (GCA).....	37
Tabela 13 Wyniki skuteczności klinicznej – 3 miesięczny wskaźnik przeżycia, VOR vs AMFB (GCA) .....	38
Tabela 14 Wyniki skuteczności klinicznej – 3 miesięczny wskaźnik przeżycia, VOR vs AMFB (GCA) .....	39
Tabela 15 Wyniki skuteczności klinicznej – zgony z podziałem na przyczynę po 12 tyg. od rozpoczęcia terapii, VOR vs AMFB (GCA)^ .....	41
Tabela 16 Wyniki skuteczności klinicznej –pozytywna odpowiedź na leczenie po 12 tyg. od rozpoczęcia terapii, VOR vs AMFB (GCA) .....	42
Tabela 17 Wyniki skuteczności klinicznej –pozytywna odpowiedź na leczenie po 12 tyg. od rozpoczęcia terapii, VOR vs AMFB (GCA) .....	43
Tabela 18 Wyniki skuteczności klinicznej – całkowita odpowiedź na leczenie po 12 tyg. od rozpoczęcia terapii, VOR vs AMFB (GCA) .....	46
Tabela 19 Wyniki skuteczności klinicznej – częściowa odpowiedź na leczenie po 12 tyg. od rozpoczęcia terapii, VOR vs AMFB (GCA) .....	46
Tabela 20 Wyniki skuteczności klinicznej – negatywna odpowiedź na leczenie po 12 tyg. od rozpoczęcia terapii, VOR vs AMFB (GCA) .....	47
Tabela 21 Wyniki skuteczności klinicznej – stabilizacja choroby po 12 tyg. od rozpoczęcia terapii, VOR vs AMFB (GCA) .....	48
Tabela 22 Wyniki skuteczności klinicznej – niepowodzenie leczenia po 12 tyg. od rozpoczęcia terapii, VOR vs AMFB (GCA) .....	49
Tabela 23 Wyniki skuteczności klinicznej – niejednoznaczna odpowiedź na leczenie po 12 tyg. od rozpoczęcia terapii, VOR vs AMFB (GCA) .....	49
Tabela 24 Charakterystyka punktów końcowych z zakresu bezpieczeństwa uwzględnionych w analizie (GCA) .....	50
Tabela 25 Wyniki bezpieczeństwa klinicznego – utrata pacjentów z badania po 12 tyg. od rozpoczęcia terapii, VOR vs AMFB (GCA) .....	51
Tabela 26 Wyniki bezpieczeństwa klinicznego – ciężkie działania niepożądane prawdopodobnie związane z zastosowanym leczeniem po 12 tyg. od rozpoczęcia terapii, VOR vs AMFB (GCA) .....	52
Tabela 27 Wyniki bezpieczeństwa klinicznego – działania niepożądane najprawdopodobniej związane z zastosowanym leczeniem po 12 tyg. od rozpoczęcia terapii, VOR vs AMFB (GCA) .....	54
Tabela 28 Wyniki bezpieczeństwa klinicznego – zaburzenia widzenia po 12 tyg. od rozpoczęcia terapii, VOR vs AMFB (GCA) .....	54

Tabela 29 Wyniki bezpieczeństwa klinicznego – halucynacje lub uczucie splątania po 12 tyg. od rozpoczęcia terapii, VOR vs AMFB (GCA) .....	55
Tabela 30 Wyniki bezpieczeństwa klinicznego – gorączka lub dreszcze po 12 tyg. od rozpoczęcia terapii, VOR vs AMFB (GCA) .....	56
Tabela 31 Wyniki bezpieczeństwa klinicznego – reakcje skórne po 12 tyg. od rozpoczęcia terapii, VOR vs AMFB (GCA) .....	56
Tabela 32 Charakterystyka badania włączonego do analizy głównej (GCS).....	62
Tabela 33 Ocena wiarygodności w skali JADAD – (GCS).....	65
Tabela 34 Kryteria włączenia i wykluczenia z badania (GCS).....	65
Tabela 35 Analizowane populacje (GCS).....	66
Tabela 36 Charakterystyka populacji włączonej do analizy (GCS) .....	66
Tabela 37 Charakterystyka interwencji (GCS) .....	68
Tabela 38 Charakterystyka punktów końcowych uwzględnionych w analizie (GCS) .....	69
Tabela 39 Wyniki skuteczności klinicznej – 14 tygodniowe przeżycie, VOR vs AMFB/FLU (GCS) .....	70
Tabela 40 Wyniki skuteczności klinicznej – zgon, VOR vs AMFB/FLU (GCS - Lashof 2012) .....	71
Tabela 41 Wyniki skuteczności klinicznej – wskaźnik sukcesu leczenia w 12 tyg. po zakończeniu terapii (ZT), VOR vs AMFB/FLU (GCS) .....	72
Tabela 42 Wyniki skuteczności klinicznej – wskaźnik sukcesu leczenia w ostatnim możliwym punkcie czasowym, VOR vs AMFB/FLU (GCS) .....	73
Tabela 43 Wyniki skuteczności klinicznej – wskaźnik sukcesu leczenia w różnych punktach czasowych, VOR vs AMFB/FLU (GCS) .....	73
Tabela 44 Wyniki skuteczności klinicznej – wskaźnik niepowodzenia leczenia w ostatnim możliwym punkcie czasowym, VOR vs AMFB/FLU (GCS) .....	74
Tabela 45 Wyniki skuteczności klinicznej – niepowodzenie leczenia po zakończeniu terapii, VOR vs AMFB/FLU (GCS) .....	75
Tabela 46 Wyniki skuteczności klinicznej – ujemny posiew krwi, VOR vs AMFB/FLU (GCS) .....	75
Tabela 47 Charakterystyka punktów końcowych z zakresu bezpieczeństwa uwzględnionych w analizie (GCS) .....	76
Tabela 48 Wyniki bezpieczeństwa klinicznego - rezygnacje z badania po 12 tyg., VOR vs AMFB/FLU (GCS).....	76
Tabela 49 Wyniki bezpieczeństwa klinicznego – ciężkie działania niepożądane po 12 tyg. obserwacji; VOR vs AMFB/FLU (GCS) .....	78
Tabela 50 Wyniki bezpieczeństwa klinicznego – działania niepożądane po 12 tyg. obserwacji, VOR vs AMFB/FLU (GCS) .....	79
Tabela 51 Ocena wiarygodności badań na podstawie <i>Institute of Health Economics – (Heintz 2011, Jacobs 2012)</i> .....	84
Tabela 52 Dodatkowa ocena efektywności praktycznej ( <i>Heintz 2011, Jacobs 2012</i> ) .....	85
Tabela 53 Działania niepożądane zgodne z CHPL [9].....	88
Tabela 54 Wybrane działania niepożądane zgodne z CHPL [9].....	90
Tabela 55 Ocena wiarygodności badań na podstawie <i>Institute of Health Economics – Eiden 2007</i> .....	92
Tabela 56 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa ( <i>Heintz 2011, Jacobs 2012, Eiden 2007</i> ) .....	93
Tabela 57 PUBMED (data ostatniego wyszukiwania 27.03.2015 r.) .....	107
Tabela 58 EMBASE (data ostatniego wyszukiwania 27.03.2015 r.) .....	107
Tabela 59 COCHRANE (data ostatniego wyszukiwania 27.03.2015 r.) .....	108
Tabela 60 CRD (data 27.03.2015 r.) .....	109
Tabela 61 CLINICAL TRIALS (data ostatniego wyszukiwania 27.03.2015 r.) .....	109
Tabela 62 Ocena wiarygodności badań wg skali JADAD [5] .....	110

---

<b>Tabela 63</b> Arkusz oceny wiarygodności badań – opracowanie własne w oparciu o <i>Institute of Health Economics [37]</i> .....	<b>113</b>
<b>Tabela 64</b> Ocena zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań [2] .....	<b>115</b>
<b>Tabela 65</b> Rekategoryzacja 379 przypadków - przepływ pacjentów ( <i>Herbrecht 2015</i> ) .....	<b>118</b>
<b>Tabela 66</b> Główne różnice w definicjach inwazyjnej aspergilozy; GCA vs EORTC/MSG 2008 ( <i>Herbrecht 2015</i> ) .....	<b>118</b>
<b>Tabela 67</b> Formularz ekstrakcji danych; <i>Data Collection Form (DCF)</i> .....	<b>120</b>
<b>Tabela 68</b> Formularz ekstrakcji danych dychotomicznych .....	<b>120</b>
<b>Tabela 69</b> Formularz ekstrakcji danych ciągłych .....	<b>120</b>

## 20 Referencje

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r.
2. 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. Dz.U.12.388 z dnia 11 kwietnia 2012 r.
3. Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.0.1 [updated March 2011]. <http://handbook.cochrane.org/>
4. Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *British Medical Journal* 2004;328:1490-1494.
5. Jadad AR, Moore RA, Carroll D i in. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? *Controlled Clin Trials* 1996; 17: 1-12.
6. Wells GA, Shea B, O'Connell D, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses.
7. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J et al. The PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *J Clin Epidemiol* 2009;62:1006-12.
8. Moher D, Cook DJ, Eastwood S i wsp. Improving the quality of reports of metaanalyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. *Quality of Reporting of Metaanalyses. Lancet.* 1999 Nov 27; 354 (9193): 1896-900.
9. Charakterystyka Produktu Leczniczego „Voriconazol Polpharma”.
10. Paluszewska M. Worikonazol i kaspofungina – nowe leki przeciwgrzybicze. *Współczesna Onkologia* (2004) vol. 8; 2 (58-64).
11. Pasqualotto A.C. Colombo A.L Treatment of Invasive Aspergillosis: A Systematic Review of Randomized Clinical Trials. *Journal of Invasive Fungal Infections* (2010) 4:1 (18-25).
12. Jørgensen KJ, Gøtzsche PC, Dalbøge CS, Johansen HK. Voriconazole versus amphotericin B or fluconazole in cancer patients with neutropenia (Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Feb 24;2:CD004707.
13. Freemantle N, Tharmanathan P, Herbrecht R. Systematic review and mixed treatment comparison of randomized evidence for empirical, pre-emptive and directed treatment strategies for invasive mould disease. *J Antimicrob Chemother.* 2011 Jan;66 Suppl 1:i25-35.
14. Blyth CC, Hale K, Palasanthiran P, O'Brien T, Bennett MH. Antifungal therapy in infants and children with proven, probable or suspected invasive fungal infections. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Feb 17;(2):CD006343.



15. Wang JL, Chang CH, Young-Xu Y, Chan KA. Systematic review and meta-analysis of the tolerability and hepatotoxicity of antifungals in empirical and definitive therapy for invasive fungal infection. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010 Jun;54(6):2409-19.
16. Mills EJ, Perri D, Cooper C. Antifungal treatment for invasive *Candida* infections: a mixed treatment comparison meta-analysis. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2009; 8: 23.
17. Gafter-Gvili A, Vidal L, Goldberg E, Leibovici L, Paul M. Treatment of invasive candidal infections: systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc.* 2008 Sep;83(9):1011-21.
18. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, Bennett JE, Greene RE, Oestmann JW. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med.* 2002 Aug 8;347(6):408-15.
19. Herbrecht R, Patterson TF, Slavin MA. Application of the 2008 Definitions for Invasive Fungal Diseases to the Trial Comparing Voriconazole Versus Amphotericin B for Therapy of Invasive Aspergillosis: A Collaborative Study of the Mycoses Study Group (MSG 05) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer Infectious Diseases Group. *Clin Infect Dis.* 2015 Mar 1;60(5):713-20.
20. Patterson TF, Boucher HW, Herbrecht R, Denning DW. Strategy of following voriconazole versus amphotericin B therapy with other licensed antifungal therapy for primary treatment of invasive aspergillosis: impact of other therapies on outcome. *Clin Infect Dis.* 2005 Nov 15;41(10):1448-52.
21. Dokument EMA „Vfend: EPAR - Scientific Discussion”.  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Scientific\\_Discussion/human/000387/WC500049753.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000387/WC500049753.pdf).
22. Kullberg BJ, Sobel JD, Ruhnke M, Pappas PG, Viscoli C, Rex JH. Voriconazole versus a regimen of amphotericin B followed by fluconazole for candidaemia in non-neutropenic patients: a randomised non-inferiority trial. *Lancet.* 2005 Oct 22-28;366(9495):1435-42.
23. Protocol 150-608 „PhrmaWebsynopsis-final-16-September 2005”. <http://art45-paediatric-studies-docs.ema.europa.eu/GROUP%20V/voriconazole/150-608%20PhRMA%20Web%20Synopsis.pdf>.
24. Oude Lashof AM, Sobel JD, Ruhnke M, Pappas PG, Viscoli C, Schlamm HT, Rex JH, Kullberg BJ. Safety and tolerability of voriconazole in patients with baseline renal insufficiency and candidemia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012 Jun;56(6):3133-7.
25. Heinz WJ, Silling G, Böhme A. Utilisation, efficacy and safety of voriconazole: prospective, non-interventional study on treatment of IFIs in clinical practice. *Curr Med Res Opin.* 2011 Feb;27(2):335-42.
26. Jacobs F, Selleslag D, Aoun M, Sonet A, Gadisseur. An observational efficacy and safety analysis of the treatment of acute invasive aspergillosis using voriconazole. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2012 Jun;31(6):1173-9.
27. Alert FDA. FDA Adverse Events Reporting System (FAERS) > Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the Adverse Event Reporting System (AERS) between April.  
<http://www.fda.gov/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/surveillance/adversedrugs/effects/ucm270938.htm>.
28. Opinions on safety variations. Adopted at the CHMP meeting of 17-20 September 2012. 21 September 2012. EMA/CHMP/539766/2012.

29. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Minutes of the 10-13 June 2013 meeting. 11 July 2013 EMA/PRAC/430682/2013.
30. Eiden C, Peyrière H, Cociglio M, Djeddar S, Hansel S, Blayac JP, Hillaire-Buys D; Network of the French Pharmacovigilance Centers. Adverse effects of voriconazole: analysis of the French Pharmacovigilance Database. *Ann Pharmacother*. 2007 May;41(5):755-63.
31. Mleczko A. Worykonazol i caspofungina – nowe leki w leczeniu grzybic układuowych. *Postępy Dermatologii i Alergologii XXI*; 2004/5: 240-246.
32. Bowden R, Chandrasekar P, White MH, Li X. A double-blind, randomized, controlled trial of amphotericin B colloidal dispersion versus amphotericin B for treatment of invasive aspergillosis in immunocompromised patients. *Clin Infect Dis*. 2002 Aug 15;35(4):359-66.
33. Dokument EMA (2 April 2010 CHMP/EWP/1343/01 Rev. 1 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.
34. Butrym A., Zywar K., Dziełtzenia J., Mazur G. Inwazyjne zakażenia grzybicze u pacjentów z nowotworami hematologicznymi. *Mikologia Lekarska*; 2011; 18(1); str.: 47-53.
35. ██████████ Analiza Problemu Decyzyjnego. Worykonazol (*Voriconazol Polpharma*®) w leczeniu inwazyjnej aspergilozy oraz w leczeniu kandydemii u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii. NUEVO HTA .Kraków 2015.
36. Denning DW, Ribaud P, Milpied N, Caillot D, Herbrecht R, Thiel E, Haas A, Ruhnke M, Lode H. Efficacy and safety of voriconazole in the treatment of acute invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis*. 2002 Mar 1;34(5):563-71.
37. Moga C, Guo B, Schopflocher D, Harstall C. Development of a Quality Appraisal Tool for Case Series Studies Using a Modified Delphi Technique. Edmonton AB: Institute of Health Economics. 2012.
38. Committee for medicinal products for human use (CHMP) Guideline on the choice of the non-inferiority margin. London, 27 July 2005 Doc. Ref. EMEA/CPMP/EWP/2158/99.
39. Komunikat dla fachowców służby zdrowia dotyczący potencjalnego ryzyka wystąpienia raka kołczystokomórkowego związanego długotrwałą terapią produktem leczniczym Vfend®. [Warszawa, wrzesień 2010 r.].
40. Ostrosky-Zeichner L, Oude Lashof AM, Kullberg BJ, Rex JH. Voriconazole salvage treatment of invasive candidiasis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2003 Nov;22(11):651-5.
41. Walsh TJ, Lutsar I, Driscoll T, Dupont B, Roden M. Voriconazole in the treatment of aspergillosis, scedosporiosis and other invasive fungal infections in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2002 Mar;21(3):240-8.
42. Lortholary O, Obenga G, Biswas P, Caillot D, International retrospective analysis of 73 cases of invasive fusariosis treated with voriconazole *Antimicrob Agents Chemother*. 2010 Oct;54(10):4446-50.
43. Perfect JR, Marr KA, Walsh TJ, Greenberg RN, DuPont B. Voriconazole treatment for less-common, emerging, or refractory fungal infections. *Clin Infect Dis*. 2003 May 1;36(9):1122-31.