

**Pozakonazol (Noxafil®)
w profilaktyce inwazyjnych
zakażeń grzybiczych u pacjentów
z nowotworami hematologicznymi
oraz po przeszczepie szpiku kostnego**

Analiza kliniczna



Warszawa
grudzień 2013

[Redacted]

- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]

[Redacted]

- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]

[Redacted]

- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]

Konflikt interesów:

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez MSD Polska Sp. z o.o.

- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]

Cytowanie:

[Redacted] Pozakonazol (Noxafil®) w profilaktyce inwazyjnych zakażeń grzybiczych u pacjentów z nowotworami hematologicznymi oraz po przeszczepie szpiku kostnego. Analiza kliniczna. Warszawa, grudzień 2013.

Streszczenie

Cel analizy

Celem analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania pozakonazolu (POZ, Noxafil®, MSD) w profilaktyce inwazyjnych zakażeń grzybiczych (IZG) u chorych dorosłych:

- populacja 1 – z ostrą białaczką szpikową lub zespołem mielodysplastycznym otrzymujących chemioterapię mogącą powodować długotrwałą neutropenię i u których jest duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych w porównaniu do flukonazolu i/lub itraconazolu [REDACTED]
- populacja 2 – po przeszczepieniu szpiku, którzy otrzymują duże dawki leków immunosupresyjnych z powodu choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi i u których jest duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych [REDACTED] flukonazolu i/lub itraconazolu [REDACTED]

Metody

Analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych i na podstawie wytycznych dotyczących przeprowadzania klinicznej oceny technologii medycznych według Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) oraz z uwzględnieniem minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych.

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w systemach baz danych: MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination* oraz na stronach agencji odpowiedzialnych za rejestrację leków zrzeszonych w INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*). Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień naukowych. Poszukiwano badań spełniających zdefiniowane kryteria włączenia do przeglądu systematycznego. Jakość badań pierwotnych oceniano za pomocą skali Jadad. Przegląd systematyczny piśmiennictwa wykonano z datą odcięcia 4 listopada 2013 r.

W niniejszej analizie skuteczność i bezpieczeństwo pozakonazolu oceniano na podstawie badań z najwyższego poziomu wiarygodności, tj. na podstawie randomizowanych badań klinicznych.

Wyniki przeglądu badań pierwotnych

Do dnia 4 listopada 2013 r. zidentyfikowano 2 randomizowane badania kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania pozakonazolu w [REDACTED] porównaniu z [REDACTED] flukonazolem/itrazonazolem [REDACTED]

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania pozakonazolu w profilaktyce inwazyjnych zakażeń grzybiczych (IZG) u chorych z AML lub MDS wykazała:

- **dla porównania pozakonazolu z azolami [REDACTED] na podstawie badania Cornely 2007 (pozakonazol, POZ vs flukonazol/itrazonazol, FLU/ITR; N=602):**
 - Potwierdzone lub prawdopodobne IZG w okresie 100 dni od randomizacji raportowano istotnie statystycznie rzadziej w grupie POZ niż FLU/ITR: RR=0,42 [95%CI: 0,23; 0,76], p=0,004; RD=-0,06 [95%CI: -0,11; -0,03], p=0,003; NNT_{100 dni}=16 [95%CI: 10; 46]. Czas do wystąpienia IZG był istotnie statystycznie dłuższy w grupie POZ niż FLU/ITR: MD=16,00 [95%CI: 11,85; 20,15], p<0,00001.
 - Potwierdzone lub prawdopodobne IZG w okresie leczenia (tj. do 7 dni od podania ostatniej dawki leku) raportowano istotnie statystycznie rzadziej w grupie POZ niż FLU/ITR: RR=0,27 [95%CI: 0,12; 0,62], p=0,02; RD=-0,06 [95%CI: -0,10; -0,03], p=0,0008; NNT_{91 dni}=17 [95%CI: 11; 40].
 - Spośród raportowanych potwierdzonych lub prawdopodobnych IZG w okresie leczenia istotnie statystycznie rzadziej w grupie POZ niż FLU/ITR raportowano występowanie inwazyjnej aspergilozy (RR=0,10 [95%CI: 0,02; 0,42], p=0,02; RD=-0,06 [95%CI: -0,09; -0,03], p<0,0001, NNT_{91 dni}=17 [95%CI: 12; 33]), podczas gdy pozostałe zakażenia grzybicze raportowano z porównywalną częstością w analizowanych grupach.
 - Pozakonazol związany był z istotnie statystycznie częstszym sukcesem klinicznym (tj. różnica względem niepowodzenia terapii) niż FLU/ITR (RR=1,19 [95%CI: 1,04; 1,37], p=0,01; RD=0,1 [95%CI: 0,03; 0,18], p=0,009, NNT_{91 dni}=10 [95%CI: 38; 6]) – niepowodzenie terapii było istotnie statystycznie radsze w grupie POZ niż FLU/ITR (RR=0,77 [95%CI: 0,64; 0,94], p=0,01; RD=-0,10 [95%CI: -0,18; -0,03], p=0,009, NNT_{91 dni}=10 [95%CI: 6; 38]).
 - Przerwanie leczenia w fazie właściwej badania oraz zgony w trakcie badania i zgony w okresie 100 dni raportowano istotnie statystycznie rzadziej w grupie POZ niż FLU/ITR (odpowiednio: RR=0,82 [95%CI: 0,71; 0,96], p=0,01; RD=-0,10 [95%CI: -0,18; -0,02], p=0,01, NNT_{84 dni}=10 [95%CI: 6; 42] oraz RR=0,72 [95%CI: 0,51; 0,997], p=0,049; RD=-0,06 [95%CI: -0,13; -0,001], p=0,047; NNT_{114 dni}=16 [95%CI: 8; 1321] i RR=0,67 [95%CI: 0,48; 0,96], p=0,03; RD=-0,07 [95%CI: -0,13; -0,01], p=0,02, NNT_{100 dni}=15 [95%CI: 8; 113]).
 - Ciężkie zdarzenia niepożądane możliwie lub prawdopodobnie związane z leczeniem raportowano ze zbliżoną częstością w grupie leczonych POZ i w grupie leczonych FLU/ITR.

- [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
- [REDACTED]
[REDACTED]
- [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
- [REDACTED]
[REDACTED]
- [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
- [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Wnioski

Skuteczność i bezpieczeństwo pozakonazolu analizowano w dwóch populacjach:

- populacja 1 – z ostrą białaczką szpikową lub zespołem mielodysplastycznym otrzymujących chemioterapię mogącą powodować długotrwałą neutropenię i u których jest duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych w porównaniu do flukonazolu i/lub itraconazolu [REDACTED]
- populacja 2 – po przeszczepieniu szpiku, którzy otrzymują duże dawki leków immunosupresyjnych z powodu choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi i u których jest duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych w porównaniu do [REDACTED] [REDACTED] flukonazolu i/lub itraconazolu [REDACTED]
[REDACTED]

Wyniki dla populacji 1 oszacowano w ramach porównania bezpośredniego w oparciu o badanie Cornely 2007 dla porównania pozakonazolu z flukonazolem/itraconazolem.

Wyniki dla populacji 2 oszacowano w ramach porównania bezpośredniego dla porównania pozakonazolu [REDACTED] (flukonazolem) w oparciu o badanie Ullmann 2007 [REDACTED]

[REDACTED] oparciu o wyniki badań: Ullmann 2007, [REDACTED]

Wszystkie włączone do przeglądu badania były dużymi, wielośrodkowymi, kontrolowanymi badaniami klinicznymi z randomizacją.

Pozakonazol w profilaktyce inwazyjnych zakażeń grzybiczych (IZG) u chorych z ostrą białaczką szpikową lub zespołem mielodysplastycznym jest lekiem bardziej skutecznym od [REDACTED] [REDACTED] (flukonazolu/itraconazolu) w odniesieniu do potwierdzonych lub prawdopodobnych IZG (w tym inwazyjnej aspergilozy) i skuteczności terapii (istotnie rzadsze niepowodzenie terapii w grupie pozakonazolu niż w grupie [REDACTED] o zbliżonym profilu bezpieczeństwa.

Pozakonazol w profilaktyce inwazyjnych zakażeń grzybiczych (IZG) u chorych po przeszczepieniu szpiku jest lekiem bardziej skutecznym [redacted] (flukonazolu) w odniesieniu do potwierdzonych lub prawdopodobnych IZG (w tym inwazyjnej aspergilozy w okresie leczenia), o zbliżonym profilu bezpieczeństwa.

[redacted]

Na podstawie zidentyfikowanych dowodów naukowych, pozakonazol może być uznany za lek o udowodnionej skuteczności i bezpieczeństwie. Pozakonazol w dawce 200 mg 3xd w profilaktyce inwazyjnych zakażeń grzybiczych (IZG), zarówno u chorych z ostrą białaczką szpikową lub zespołem mielodysplastycznym (pierwsza z wnioskowanych populacji), jak i u chorych po przeszczepieniu szpiku (druga z wnioskowanych populacji), jest lekiem bardziej skutecznym niż [redacted] (flukonazol/itronazol), [redacted]

[redacted]


Słowa kluczowe

pozakonazol, inwazyjne zakażenia grzybicze, nowotwory hematologiczne, przeszczep szpiku kostnego, analiza kliniczna

Spis treści



Streszczenie	5
Słowa kluczowe	10
Spis treści	11
Skróty i akronimy	14
1 Cel analizy klinicznej	16
2 Analiza problemu decyzyjnego	17
2.1 Kontekst kliniczny wg schematu PICO	17
2.2 Opis problemu zdrowotnego – dane epidemiologiczne	18
2.3 Pozakonazol i technologie opcjonalne – aktualny status finansowania.....	22
3 Metody wykonania analizy klinicznej	23
3.1 Kryteria włączenia.....	23
3.2 Kryteria wykluczenia.....	24
3.3 Źródła danych.....	24
3.4 Strategia wyszukiwania badań pierwotnych	25
3.5 Selekcja informacji.....	30
3.6 Ocena wiarygodności badań klinicznych.....	30
3.7 Strategia ekstrakcji danych.....	31
3.8 Analiza statystyczna.....	31
4 Wyniki przeglądu systematycznego	33
4.1 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych.....	33
4.2 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych.....	35
4.2.1 Metodyka badań randomizowanych	39
4.2.2 Ocena jakości badań pierwotnych.....	44
4.2.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia w badaniach pierwotnych .	45
4.2.4 Zestawienie punktów końcowych	48
4.2.5 Charakterystyka populacji.....	49
4.2.6 Pacjenci, którzy nie ukończyli badania.....	57
5 Ocena skuteczności	59

5.1	Chorzy z AML lub MDS.....	60
5.1.1	Porównanie bezpośrednio pozakonazolu z azolami [REDACTED].....	63
5.1.1.1	Potwierdzone lub prawdopodobne IZG w okresie 100 dni od randomizacji.....	63
5.1.1.2	Potwierdzone lub prawdopodobne IZG w okresie leczenia.....	64
5.1.1.3	Pozostałe punkty końcowe	67
5.1.1.3.1	Powody niepowodzenia terapii.....	70
5.1.1.3.2	Powody zgonów	72
5.2	Chorzy po przeszczepieniu szpiku	74
5.2.1	Porównanie bezpośrednio pozakonazolu z azolami [REDACTED].....	78
5.2.1.1	Potwierdzone lub prawdopodobne IZG w fazie właściwej badania	78
5.2.1.2	Potwierdzone lub prawdopodobne IZG w okresie leczenia.....	80
5.2.1.3	Pozostałe punkty końcowe	83
5.2.1.3.1	Powody zgonów	86
<hr/>		
6	Ocena bezpieczeństwa.....	93
6.1	Chorzy z AML lub MDS.....	94
6.1.1	Porównanie bezpośrednio pozakonazolu z azolami [REDACTED].....	96
6.1.1.1	Ciężkie zdarzenia niepożądane możliwie lub prawdopodobnie związane z leczeniem >3% w grupie	96
6.1.1.2	Zdarzenia niepożądane możliwie lub prawdopodobnie związane z leczeniem >3% w grupie.....	104
6.2	Chorzy po przeszczepieniu szpiku	109
6.2.1	Porównanie bezpośrednio pozakonazolu z azolami [REDACTED].....	112
6.2.1.1	Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem powyżej 3 przypadków w grupie	112
6.2.1.2	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem >3% w grupie	115
<hr/>		
7	Dodatkowe dowody naukowe.....	122
8	Ograniczenia.....	124
9	Dyskusja.....	128
10	Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych.....	134
11	Wnioski	141

12 Aneks	143
12.1 Arkusze oceny badania wg Jadad.....	143
	
12.3 Spis badań włączonych do przeglądu	144
12.4 Spis badań wykluczonych z przeglądu	145
12.5 Krytyczna ocena badań	149
12.6 Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ.....	155
Spis tabel	158
Spis ilustracji	161
Piśmiennictwo	163

Skróty i akronimy

95% CI	95% przedział ufności (ang. <i>95% confidence interval</i>)
ALAT	aminotransferaza alaninowa
allo-HSCT	allogeniczny przeszczep szpiku kostnego (ang. <i>allogenic hematopoietic stem cell transplantation</i>)
AML	ostra białaczka szpikowa (ang. <i>acute myelogenous leukemia</i>)
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych w Polsce
ASPAT	aminotransferaza asparaginianowa
bd	brak danych
FLU	flukonazol
GGT	gamma-glutamylotranspeptydaza (γ -glutamylotranspeptydaza)
GVHD	choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. <i>Graft-Versus-Host Disease</i>)
IZG	inwazyjne zakażenia grzybicze (ang. <i>invasive fungal infections</i>)
ITR	ittrakonazol
MD	średnia różnica (ang. <i>mean difference</i>)
MDS	zespół mielodysplastyczny (ang. <i>myodysplastic syndrome</i>)
n	liczba zdarzeń
N	liczba chorych, u których oceniano dany punkt końcowy
N_i	liczba chorych w grupie przyjmujących badaną interwencję
N_k	liczba chorych w grupie przyjmujących komparator
na	nie dotyczy (ang. <i>not applicable</i>)
NNH	liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to harm</i>)
NNT	liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat</i>)
ns	brak istotności statystycznej (ang. <i>non-significant</i>)
p	poziom istotności statystycznej
PICO	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome</i>)
POZ	pozakonazol
RCT	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)

RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)
RR	ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i>)
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
	
ZN	zdarzenia niepożądane

1 Cel analizy klinicznej

Celem analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania pozakonazolu (POZ, Noxafil®, MSD) w profilaktyce inwazyjnych zakażeń grzybiczych (ang. *invasive fungal infections*, IZG) u chorych dorosłych:

- populacja 1 – z ostrą białaczką szpikową (ang. *acute myelogenous leukemia*, AML) lub zespołem mielodysplastycznym (ang. *myodysplastic syndrome*, MDS) otrzymujących chemioterapię mogącą powodować długotrwałą neutropenię i u których jest duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych w porównaniu do flukonazolu (FLU) i/lub itraconazolu (ITR; tj. leków z grupy [REDACTED])
- populacja 2 – po przeszczepieniu szpiku, którzy otrzymują duże dawki leków immunosupresyjnych z powodu choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. *Graft-Versus-Host Disease*, GVHD) i u których jest duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych w porównaniu [REDACTED] flukonazolu i/lub itraconazolu [REDACTED]

[REDACTED]

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (patrz. [REDACTED] Pozakonazol (Noxafil®) w profilaktyce inwazyjnych zakażeń grzybiczych u pacjentów z nowotworami hematologicznymi oraz po przeszczepie szpiku kostnego. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, grudzień 2013).

2 Analiza problemu decyzyjnego

2.1 Kontekst kliniczny wg schematu PICO

Przyjęty kontekst kliniczny analizy dotyczącej oceny skuteczności i bezpieczeństwa pozakonazolu wg schematu PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*) został przedstawiony w poniższej tabeli.

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P1)	1. pacjenci z ostrą białaczką szpikową lub zespołem mielodysplastycznym otrzymujący chemioterapię mogącą powodować długotrwałą neutropenię i u których jest duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych
Populacja (P2)	2. pacjenci po przeszczepieniu szpiku kostnego, którzy otrzymują duże dawki leków immunosupresyjnych z powodu choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi i u których jest duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych
Interwencja (I)	pozakonazol (Noxafil®, MSD)
Komparator (C)	populacja 1: flukonazol i/lub itrakonazol populacja 2: ██████████ flukonazol i/lub itrakonazol
Efekty zdrowotne (O)	<u>ocena skuteczności:</u> <ul style="list-style-type: none">• potwierdzone lub prawdopodobne IZG w fazie właściwej badań i w okresie leczenia, w tym inwazyjna aspergiloza i kandydoza oraz inne, niespecyficzne zakażenia grzybicze;• czas do wystąpienia IZG;• sukces kliniczny;• niepowodzenie terapii i jej powody:<ul style="list-style-type: none">○ potwierdzone lub prawdopodobne IZG;○ stosowanie leków przeciwgrzybiczych przez ≥ 4 kolejne dni z powodu podejrzenia IZG;○ zdarzenie niepożądane powodujące przerwanie leczenia możliwe lub prawdopodobnie związane ze stosowaniem badanego leku;○ stosowanie leków dożylnie przez ≥ 4 kolejne dni lub 10 dni łącznie w trakcie leczenia;○ wycofanie z badania z jakiegokolwiek powodu lub utrata z obserwacji;• stosowanie leków dożylnie oraz empirycznej terapii przeciwgrzybiczej;• przerwanie leczenia z powodu ZN;• przerwanie leczenia w fazie właściwej badania,• zgony i powody zgonów. <u>ocena bezpieczeństwa:</u> <ul style="list-style-type: none">• ciężkie ZN (możliwie lub prawdopodobnie) związane z leczeniem łącznie,

Kryterium	Charakterystyka
	<ul style="list-style-type: none"> • ZN (możliwie lub prawdopodobnie) związane z leczeniem łącznie, • ciężkie ZN (możliwie lub prawdopodobnie) związane z leczeniem, • ZN (możliwie lub prawdopodobnie) związane z leczeniem.

ZN – zdarzenia niepożądane. Analizowano zdarzenia niepożądane i ciężkie zdarzenia niepożądane występujące z częstością > 3% w grupie, z wyjątkiem populacji chorych po przeszczepieniu szpiku, gdzie w badaniach podano jedynie występowanie ciężkich ZN powyżej 3 przypadków w grupie.

2.2 Opis problemu zdrowotnego – dane epidemiologiczne

Częstość występowania inwazyjnych zakażeń grzybiczych u pacjentów z nowotworami hematologicznymi i po transplantacji sukcesywnie wzrasta, co jest spowodowane coraz większą liczbą chorych poddawanych intensywnemu leczeniu cytostatycznym, mielo- i immunosupresyjnym, radioterapii oraz wydłużeniem życia tych chorych. W związku z rozwojem inwazyjnych metod diagnostycznych i terapeutycznych, stosowaniem antybiotyków i leków przeciwgrzybiczych o szerokim spektrum działania oraz powszechnym stosowaniem profilaktycznego i empirycznego leczenia przeciwgrzybiczego, w ostatnich latach zaobserwowano częstsze pojawianie się szczepów opornych na standardowe leczenie oraz nowych lub uprzednio rzadko występujących patogenów, w tym *Fusarium*, *Trichosporon*, *Zygomycetes*, *Scedosporium*, a także zwiększenie śmiertelności z powodu zakażeń grzybiczych. Zakażenia grzybicze stanowią około 10% wszystkich zakażeń u hospitalizowanych chorych i stanowią znacznie większe ryzyko zgonu niż zakażenia bakteryjne.^{1,2,3}

Częstość inwazyjnych zakażeń grzybiczych jest najwyższa u pacjentów poddanych przeszczepieniu narządów, przede wszystkim allogenicznym komórek krwiotwórczych (10–20%) i chorych leczonych z powodu ostrych białaczek (10%).⁴

Ostre białaczki szpikowe (AML) u dzieci stanowią jedynie 15% wszystkich ostrych białaczek, natomiast u dorosłych – ok. 80% (mediana wieku w chwili rozpoznania wynosi ok. 65 lat). Zapadalność roczna na AML wynosi 3-4/100 000 i rośnie z ok. 1/100 000 dla osób w wieku 30-35 lat do > 10/100 000 dla osób po 65 r.ż.⁵

Na podstawie Krajowej Bazy Danych Nowotworowych prowadzonej przez Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów Centrum Onkologii – Instytut w Warszawie zapadalność na białaczkę szpikową (C92) w 2010 roku w Polsce stanowiła 0,76% zapadalności na wszystkie nowotwory i wyniosła 1 060 nowych zachorowań, w tym 516 nowych zachorowań u kobiet i 544 nowych zachorowań u mężczyzn, co stanowi odpowiednio 0,73% i 0,78% spośród wszystkich zachorowań na nowotwory. Surowy współczynnik zachorowalności dla kobiet i mężczyzn wyniósł odpowiednio 2,6 i 2,9, natomiast standaryzowany na wiek współczynnik zachorowalności – 1,6 i 2,2.⁶

Zgodnie z danymi Krajowej Bazy Danych Nowotworowych rejestrowana śmiertelność z powodu białaczki szpikowej (C92) w Polsce to 1 197 zgonów w roku 2010, w tym 574

zgonów kobiet i 623 zgonów mężczyzn, co stanowi odpowiednio 1,41% i 1,20% spośród wszystkich zgonów nowotworowych. Surowy współczynnik umieralności dla kobiet i mężczyzn wyniósł odpowiednio 2,9 i 3,3, natomiast standaryzowany na wiek współczynnik umieralności - 1,5 i 2,2.⁶

Tab. 2. Zachorowalność i umieralność na białaczki szpikowe (C92) w Polsce zgodnie z danymi KRN z 2010 roku.⁶

Parametr	Kobiety	Mężczyźni	Łącznie
zachorowalność			
liczba zachorowań	516	544	1060
odsetek zachorowań	0,73	0,78	1,51
współczynniki surowe	2,6	2,9	5,5
współczynniki standaryzowane na wiek	1,6	2,2	3,8
umieralność			
liczba zgonów	574	623	1197
odsetek zgonów	1,41	1,20	2,61
współczynniki surowe	2,9	3,3	6,2
współczynniki standaryzowane na wiek	1,5	2,2	3,7

Zapadalność roczna na zespoły mielodysplastyczne (MDS) w Europie wynosi 2,1-12,6/100 000, a w grupie wiekowej > 70 lat: 15-50/100 000. Mediana wieku zachorowań wynosi 60-75 lat, z czego mężczyźni chorują ok. 2 razy częściej niż kobiety.⁵

Zgodnie z danymi NFZ (system Jednorodnych Grup Pacjentów, JGP) intensywne leczenie ostrych białaczek u chorych w wieku powyżej 17 lat (S01) w 2012 roku w Polsce występowało 886 razy, z czego leczenie AML (C92) stanowiło 65,91% (584 wystąpień), a MDS - 3,49% (31 wystąpień) - patrz tabela poniżej.⁷

Tab. 3. Intensywne leczenie ostrych białaczek > 17 r.ż. (S01) w Polsce w kolejnych latach zgodnie z systemem JGP.⁷

Parametr	2009	2010	2011	2012
liczba wystąpień ogółem	1446	1045	938	886
liczba wystąpień - AML	942 (65,15%)	704 (67,37%)	670 (71,43%)	584 (65,91)
liczba wystąpień - MDS	-	-	10 (1,07%)	31 (3,49)
długość hospitalizacji, dni, mediana	29	30	31	31

Biorąc pod uwagę dane przedstawione w powyższej tabeli można przyjąć, że w 2012 roku w Polsce profilaktyką IZG powinno zostać objętych 615 intensywnie leczonych pacjentów z AML (584) i MDS (31) w wieku powyżej 17 lat.⁷

Zgodnie z badaniem przeprowadzonym w Niemczech na uniwersytecie w Bonn, częstość występowania IZG wśród pacjentów przyjmujących chemioterapię wynosi 11%, z czego potwierdzone, prawdopodobne i możliwe zakażenia grzybicze stanowią odpowiednio 19%, 32% i 49%.⁸ Częstość występowania potwierdzonych lub prawdopodobnych zakażeń grzybami drożdżopodobnymi lub pleśniowymi u chorych na białaczkę wynosi ok. 24%.⁹

Z kolei wyniki retrospektywnego badania przeprowadzonego w USA wskazują, że częstość występowania IZG u chorych z AML wynosi 48,4%, z czego 11,4% stanowią kandydozy, 87,8% - zakażenia grzybami pleśniowymi, a pozostałe 0,8% - zakażenia innymi rodzajami grzybów. Potwierdzone zakażenia grzybicze stanowiły 3,7%, prawdopodobne - 0,9%, natomiast możliwe - 95,4%.¹⁰

W badaniu przeprowadzonym we Włoszech IZG rozwinęły się u 12% chorych z AML, z czego 64,1% zakażeń spowodowanych było grzybami pleśniowymi, natomiast 35,9% - drożdżami.¹¹

W retrospektywnym badaniu obejmującym 71 krajów na 5 kontynentach wykazano, że w 2006 roku na świecie przeprowadzono 50 417 HSCT (przeszczep szpiku kostnego, ang. *hematopoietic stem cell transplantation*), w tym 21 516 allo-HSCT (allogeniczny przeszczep szpiku kostnego, ang. *allogenic hematopoietic stem cell transplantation*) i 28 901 auto-HSCT (autologiczny przeszczep szpiku kostnego, ang. *allogenic hematopoietic stem cell transplantation*). Częstość wykonywania HSCT była najwyższa w Izraelu (792 HSCT na 10 mln mieszkańców), natomiast najniższa - w Wietnamie (0,6 na 10 mln mieszkańców).¹²

W badaniu EBMT obejmującym 46 krajów, w tym 37 państw europejskich i 9 państw powiązanych z Europą wykazano, że w 2011 roku w Europie wykonano 32 075 pierwszych HSCT, w tym 13 470 allo-HSCT i 18 605 auto-HSCT oraz 1 018 i 1 055 ponownych allo-HSCT i auto-HSCT. W sumie wykonano 35 660 procedur HSCT. Mediana częstości wykonywania transplantacji wyniosła 109 (0-547) allo-HSCT w przeliczeniu na 10 mln mieszkańców oraz 151 (14,2-519) auto-HSCT w przeliczeniu na 10 mln mieszkańców.¹³

Zgodnie z systemem Jednorodnych Grup Pacjentów (JGP) przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od dawcy alternatywnego (S23) w Polsce w 2012 roku wykonano 182 razy, a przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od rodzeństwa identycznego w HLA - 140 razy - łącznie 322 procedury S22 i S23 u chorych powyżej 18 roku życia.⁷

Tab. 4. Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od rodzeństwa identycznego w HLA (S22) w Polsce w kolejnych latach zgodnie z systemem JGP.⁷

	2009	2010	2011	2012
Liczba procedur łącznie	70	144	128	171
Odsetek chorych >18 r.ż., %	77%	81%	77%	82%
Liczba procedur u dorosłych	54	116	98	140

Tab. 5. Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od dawcy alternatywnego (S23) w Polsce w kolejnych latach zgodnie z systemem JGP.⁷

	2009	2010	2011	2012
Liczba procedur łącznie	79	238	253	262
Odsetek chorych >18 r.ż.	71%	61%	65%	69%
Liczba procedur u dorosłych	56	144	164	182

Tab. 6. Liczba procedur S22 i S23 u chorych > 18 r.ż. w Polsce w kolejnych latach.⁷

	2009	2010	2011	2012
Liczba procedur u dorosłych	110	260	262	322

U chorych po allo-HSCT częstość układowych zakażeń grzybiczych wynosi 21-57%, z czego zakażeniem występującym najczęściej jest inwazyjna aspergiloza (3-14%).^{3,14,15}

Po przeszczepie, u pacjentów często rozwija się choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. *Graft-Versus-Host Disease*, GVHD). Ostra GVHD rozwija się pomimo rutynowo stosowanej profilaktyki u 30-50% biorców, a w stopniu III i IV – u 10-20% biorców, częściej występuje u starszych biorców i dawców niespokrewnionych, szczególnie przy niezgodnościach w układzie HLA. Przewlekła GVHD rozwija się między 3. a 24. miesiącem po transplantacji u 50-60% chorych, częściej występuje u starszych chorych, u biorców przeszczepów nie w pełni zgodnych oraz od dawców niespokrewnionych, jak również u chorych po przebytej ostrej GVHD. Przewlekła GVHD stanowi najczęstszą przyczynę śmiertelności niezwiązanej z wznową choroby podstawowej.⁵

GVHD występuje u średnio 60-80% chorych po allo-HSCT.¹⁶ Biorąc pod uwagę dane przedstawione w powyższej tabeli oraz zakładając częstość występowania GVHD po allo-HSCT na 70% można przyjąć, że profilaktyką IZG w Polsce w 2012 roku powinno zostać objętych 127 pacjentów z GVHD po allo-HSCT w wieku powyżej 18 lat.⁷

W prospektywnym badaniu obserwacyjnym z 2009 roku obejmującym populację USA i Kanady wykazano, że spośród 161 pacjentów po allo-HSCT z IZG chorzy z ostrą GVHD stanowią 36%, natomiast przewlekłą GVHD - 20,5%. W przypadku chorych po przeszczepie szpiku kostnego wystąpienie zakażenia wywołanego grzybami pleśniowymi jest bardziej prawdopodobne w porównaniu do zakażeń grzybami drożdżopodobnymi (125/172 vs 47/172).¹⁷

2.3 Pozakonazol i technologie opcjonalne – aktualny status finansowania

[REDACTED]

Noxafil (pozakonazol) obecnie dostępny jest na receptę za odpłatnością 100% (zawiesina doustna, 40 mg/ml, 105 ml).²⁰

[REDACTED]

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]

Flukonazol i itrakonazol finansowane są w ramach grupy limitowej 110.1 i 110.2 i wydawane za odpłatnością 50% we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji oraz:

- w profilaktyce zakażeń grzybiczych u chorych z rozpoznaniem przewlekłej biłałczki limfatycznej otrzymujących analogi puryn lub alemtuzumab (flukonazol);
- w leczeniu profilaktycznym u pacjentów z zaburzeniami odporności lub chorobami rozrostowymi układu krwiotwórczego (flukonazol i itrakonazol);
- w leczeniu zapobiegawczym (pierwotne lub wtórne) u pacjentów po autologicznym lub allogenicznym przeszczepie szpiku (itrakonazol).¹⁸

Lekiem wyznaczającym limit jest:

- Fluconazolium (Flumycon), kaps., 200 mg, 7 kaps. w grupie limitowej 110.1;
- Fluconazolium (Fluconazole Polfarmex), syrop, 5 mg/ml, 150 ml (but.) w grupie limitowej 110.2.

3 Metody wykonania analizy klinicznej

Poniżej przedstawiono metodykę przeglądu systematycznego dotyczącego badań włączonych do analizy.

3.1 Kryteria włączenia

Poszukiwano dowodów naukowych umożliwiających porównanie pozakonazolu oraz wybranych komparatorów. W pierwszej kolejności do analizy włączano prace, w których POZ porównywano bezpośrednio z komparatorami (badania *head-to-head*),

Populacja (P):

- pacjenci z ostrą białaczką szpikową lub zespołem mielodysplastycznym otrzymujący chemioterapię mogącą powodować długotrwałą neutropenię i u których jest duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych
- lub pacjenci po przeszczepieniu szpiku kostnego, którzy otrzymują duże dawki leków immunosupresyjnych z powodu choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi i u których jest duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych.

Interwencja (I):

- pozakonazol w dowolnej dawce;

Komparatory (C):

- flukonazol w dowolnej dawce w pierwszym i drugim wskazaniu;
- i/lub itrakonazol w dowolnej dawce w pierwszym i drugim wskazaniu;

Punkty końcowe (O):

- bez ograniczeń na etapie kryteriów włączenia;

Rodzaj badań (S):

- pierwotne kontrolowane badania kliniczne z randomizacją;
- opracowania wtórne: do przeglądu badań wtórnych włączono opracowania z cechami przeglądu systematycznego, tj. sprecyzowanym pytaniem klinicznym, przeszukiwaniem prowadzonym niezależnie przez co najmniej dwóch analityków w co najmniej dwóch bazach informacji medycznej, w których oceniano skutecz-

ność i/lub bezpieczeństwo pozakonazolu w porównaniu ze zdefiniowanymi komparatorami;

3.2 Kryteria wykluczenia

Wykluczono doniesienia ze względu na następujące kryteria:

- stosowanie pozakonazolu w innym niż analizowane wskazanie;
- badania niedotyczące osób dorosłych,
- < 10 osób w pojedynczym ramieniu badania,
- specyficzne populacje i subpopulacje chorych (m.in. populacja azjatycka*),
- badania kliniczne przeprowadzone bez randomizacji,
- badania kliniczne przeprowadzone bez grupy kontrolnej,
- poglądowy i przeglądowy charakter publikacji,
- badania dotyczące jedynie farmakokinetyki leków,
- badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia,
- opisy i serie przypadków oraz opinie ekspertów,
- badania kliniczne z grupami naprzemiennymi (ang. *crossover*);
- brak publikacji pełnotekstowej;
- w przypadku opracowań wtórnych brak jakiegokolwiek innego przedstawienia (lub odniesienia się do) wyników dla POZ niż w postaci składowej wykresu *forest plot* dla różnych leków.

W strategii wyszukiwania nie wprowadzono ograniczeń dotyczących języka publikacji. Na etapie selekcji abstraktów wykluczono badania w języku innym niż angielski, polski, niemiecki lub francuski.

3.3 Źródła danych

Przeszukano następujące systemy baz danych pod kątem pierwotnych badań klinicznych, przeglądów systematycznych i metaanaliz:

- MEDLINE (PubMed) z datą odcięcia 4 listopada 2013 r.,
- EMBASE (EMBASE.com; Elsevier) z datą odcięcia 4 listopada 2013 r.,
- *the Cochrane Library* z datą odcięcia 4 listopada 2013 r.,
- *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) z datą 4 listopada 2013 r.

* Rasa azjatycka różni się od rasy białej pod względem metabolizmu różnych leków, co może być związane m.in. z innymi dawkami leków potrebnymi do uzyskania zbliżonej skuteczności lub z odmienną częstością występowania ZN. Z tego względu rasę azjatycką uznano za specyficzną subpopulację chorych, nieodpowiadającą populacji polskiej.

Dodatkowo przeszukano systemy baz danych pod kątem istniejących niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA, ang. *Health Technology Assessment*). W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień pierwotnych,
- wyszukiwarek internetowych.

Wyniki z odszukanych opracowań wtórnych przedstawiono w rozdziale 4.1.

3.4 Strategia wyszukiwania badań pierwotnych

Na podstawie wstępnego przeglądu literatury dla pozakonazolu (bazy: MEDLINE, EMBASE; zapytania: „posaconazole” i predefiniowanych filtrów nakierowanych na badania najwyższej wiarygodności) zidentyfikowano dane kliniczne pozwalające na przeprowadzenia porównań bezpośrednich, tj. badania z itrakonazolem i/lub flukonazolem.

Elektroniczne systemy baz danych (MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library*, *the Centre for Reviews and Dissemination*) przeszukiwano z datą odcięcia 4 listopada 2013 r. Wyszukiwanie prowadzone było niezależnie przez dwie osoby [redacted]. W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie: Tab. 7, [redacted] odpowiednio dla systemu baz danych MEDLINE (*PubMed*), EMBASE (*EMBASE.com*; *Elsevier*) oraz *the Cochrane Library*. Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii. Bazę *Centre for Reviews and Dissemination* przeszukiwano z użyciem następujących słów kluczowych: „posaconazole”, „Noxafil”, „Posanol”).

Wykorzystano filtr nakierowany na wyszukiwanie badań RCT pochodzący z *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (wersja 5.1.0; aktualizacja marzec 2011).²¹ W przypadku bazy MEDLINE (*PubMed*) dodatkowo zastosowano filtr nakierowany na wyszukiwanie opracowań wtórnych, głównie przeglądów systematycznych i metaanaliz, dostępny na stronie internetowej *U.S. National Library of Medicine, National Institutes of Health*²², natomiast w przypadku bazy EMBASE zastosowano filtr pochodzący ze strony internetowej *Clinical Evidence* (BMJ)²³. Wyszukiwanie w bazach *the Cochrane Library* oraz *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) przeprowadzono bez specyficznych filtrów.

Strategię opracowano bez uwzględnienia filtrów ograniczających wyszukiwanie do konkretnej jednostki chorobowej, co minimalizuje błąd selekcji. W bazach *the Cochrane Li-*

3.5 Selekcja informacji

Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy [REDACTED]. Protokół zakładał, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

Selekcji badań dokonywano w oparciu o kontekst kliniczny wg schematu PICO z uwzględnieniem powyższych kryteriów włączenia i wykluczenia. Selekcję badań prowadzono etapowo, w pierwszej kolejności na podstawie abstraktów, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji (patrz rozdział 4.2.). Wykluczono badania w języku innym niż angielski, polski, niemiecki lub francuski.

3.6 Ocena wiarygodności badań klinicznych

Ocena wiarygodności badań klinicznych była prowadzona niezależnie przez dwóch analityków [REDACTED].

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania badań oceniono przy użyciu skali Jadad²⁴ – patrz aneks 12.1.

Dodatkowo prace oceniano pod kątem:

- opisu metodyki badania ze wskazaniem, czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie:
 - wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną,
 - równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej,
 - wykazanie, że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej,
- kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania,
- opisu procedury przypisania osób badanych do technologii,
- charakterystyki grupy osób badanych,
- charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane,
- wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu,
- informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem,
- wskazania źródeł finansowania badania,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- okresu obserwacji.

Podsumowanie jakości randomizowanych badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego przedstawiono w rozdziale 4.2.2 (dowody kliniczne dla ocenianych interwencji w docelowej populacji chorych w ramach randomizowanych badań klinicznych).

W rozdz. 12.5 przedstawiono krytyczną ocenę włączonych badań pierwotnych.

3.7 Strategia ekstrakcji danych

Dane były ekstrahowane z doniesień klinicznych [REDACTED] przy użyciu przygotowanego uprzednio przez jednego z autorów opracowania elektronicznego formularza, a następnie sprawdzane niezależnie przez innego badacza [REDACTED] pod kątem dokładności.

Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

- metodologia badania,
- charakterystyka badanej populacji,
- wyniki zdrowotne (skuteczność),
- zdarzenia niepożądane.

3.8 Analiza statystyczna

Analizowane dane dotyczące miar efektywności były zmiennymi ciągłymi i dychotomicznymi. Jako miarę przewagi jednej terapii nad drugą dla zmiennych dychotomicznych wykorzystano miary względne w postaci ryzyka względnego (ang. *relative risk*, RR) oraz miary bezwzględne, takie jak różnica ryzyka (ang. *risk difference*, RD). Dodatkowo siłę interwencji przedstawiono w postaci liczby pacjentów, których należy leczyć, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu albo uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny w określonym czasie (ang. *number needed to treat*, NNT) lub uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny (ang. *number needed to harm*, NNH). Dla parametrów NNT i NNH w przypadku istotnych statystycznie wyników podano w indeksie dolnym horyzont czasowy obserwacji.[†] Dla zmiennych ciągłych przedstawiono średnią różnicę (ang. *mean difference*, MD). Zmienne RR, RD, NNT/NNH, MD przedstawiono wraz z 95% przedziałem ufności (ang. *95% confidence interval*, 95% CI).

Domyślnie stosowano stały model danych opierający się na jednorodności analizowanych wyników (ang. *fixed effect*).

[†] Ze względu na brak dokładnie zdefiniowanego horyzontu oraz podanie średniej długości leczenia jedynie w 1 z 4 włączonych do analizy badań, oszacowano maksymalny okres dla każdego obliczonego NNT/NNH.

Dodatkowe obliczenia statystyczne wykonywano za pomocą Microsoft Excel 2010. Wykresy *forest plot* wygenerowano w programie RevMan wersja 5.2.6.²⁵



4 Wyniki przeglądu systematycznego

4.1 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych

W celu odnalezienia opracowań wtórnych przeszukiwano bazy MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library* oraz *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) z datą odcięcia 4 listopada 2013 r. Poszukiwano przeglądów systematycznych (i metaanaliz wykonanych w oparciu o takie przeglądy) prospektywnych klinicznych badań pierwotnych z randomizacją i grupą kontrolną, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania pozakonazolu w profilaktyce inwazyjnych zakażeń grzybiczych u chorych dorosłych:

- z ostrą białaczką szpikową lub zespołem mielodysplastycznym otrzymujących chemioterapię mogącą powodować długotrwałą neutropenię i u których jest duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych w porównaniu do flukonazolu i/lub itrakonazolu (tj. leków z grupy azoli [redacted])
- po przeszczepieniu szpiku, którzy otrzymują duże dawki leków immunosupresyjnych z powodu choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi [redacted]
[redacted]
[redacted] flukonazolu i/lub itrakonazolu
[redacted]

Do dnia 4 listopada 2013 r. zidentyfikowano 3 opracowania wtórne ze sprecyzowanym pytaniem klinicznym, wyszukiwaniem przeprowadzonym niezależnie przez co najmniej dwóch analityków w co najmniej dwóch bazach informacji medycznej dotyczących analizowanego problemu decyzyjnego: Pechlivanoglou 2013, Ping 2013 i Robenshtok 2007 (charakterystykę włączonych opracowań przedstawiono w poniższej tabeli). Odnaleziono również przegląd systematyczny Ethier 2012, ale ze względu na brak jakiegokolwiek innego przedstawienia (lub odniesienia się do) wyników dla POZ niż w postaci składowej wykresu *forest plot* dla różnych leków, nie włączono go do analizy.

Strategię wyszukiwania badań (bez podziału na badania pierwotne i wtórne) przedstawiono w rozdz. 3.4.

Listę opracowań wtórnych włączonych do analizy przedstawiono w rozdz. 12.3.

Listę opracowań wtórnych wykluczonych z analizy przedstawiono w rozdz. 12.4.

Celem opracowania Pechlivanoglou 2013 było porównanie skuteczności różnych leków w profilaktyce inwazyjnych zakażeń grzybiczych u chorych z neutropenią leczonych z powodu nowotworów hematologicznych (chemioterapia lub HSCT) przy użyciu metody *mixed treatment comparison* (MTC). W kwietniu 2013 r. przeprowadzono przegląd systematyczny (w bazach MEDLINE, EMBASE, *the US NIH clinical trials registry* [<http://www.clinicaltrials.gov>] i *Google Scholar*) dla badań RCT w odniesieniu do ryzyka IZG i umieralności po profilaktyce przeciwgrzybiczej. Do analizy MTC włączono 25 ba-

dań, w których analizowano: brak profilaktyki/placebo, flukonazol, itraconazol, mika-funginę, kaspofunginę, liposomalną amfoterycynę B i pozakonazol (dla POZ włączono 1 badanie RCT dla porównania z FLU i ITR). Pierwszorzędownym punktem końcowym była ocena częstości potwierdzonych lub prawdopodobnych IZG. Profilaktyka przeciwgrzybicza była bardziej skuteczna niż brak profilaktyki/placebo w odniesieniu do zmniejszenia częstości IZG. Ryzyko IZG po POZ lub WOR było mniejsze niż po FLU (odpowiednio: **RR=0,34 [95%CI: 0,14; 0,83]** oraz $RR=0,38 [95\%CI: 0,14; 0,83]$) lub ITR (odpowiednio: **RR=0,20 [95%CI: 0,05; 0,72]** oraz $RR=0,22 [95\%CI: 0,06; 0,72]$). Pozakonazol był skuteczniejszy niż brak profilaktyki/placebo w zmniejszaniu umieralności całkowitej ($RR=0,56 [95\%CI: 0,30; 0,98]$). Zgodnie z wynikami analizy, POZ z największym prawdopodobieństwem stanowi najskuteczniejszą opcję w redukowaniu ryzyka IZG i umieralności całkowitej.

Celem opracowania Ping 2013 było porównanie skuteczności azoli pierwszej (FLU i ITR) i drugiej generacji (POZ i WOR) w profilaktyce przeciwgrzybiczej u chorych z chorobami hematologicznymi (z neutropenią po chemioterapii lub HSCT, lub otrzymujących leki immunosupresyjne). W kwietniu 2013 r. przeprowadzono przegląd systematyczny (w bazach MEDLINE, EMBASE i *Cochrane Registry of Controlled Trials*) badań RCT. Głównymi punktami końcowymi były potwierdzone lub prawdopodobne IZG oraz inwazyjna aspergiloza. Do metaanalizy włączono 4 badania RCT (2267 chorych): Ullmann 2007 (POZ vs FLU; chorzy z GVHD po allogenicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku, ang. *allogeneic hematopoietic stem-cell Transplantation, allo-HSCT*), Cornely 2007 (POZ vs FLU i ITR; chorzy z AML lub MSD), Wingard 2010 (WOR vs FLU, chorzy po allo-HSCT), Marks 2011 (WOR vs ITR, chorzy po allo-HSCT). Autorzy wnioskuje, iż azole drugiej generacji mogą istotnie zmniejszyć częstość IZG i inwazyjnej aspergilozy bez zwiększania ryzyka ZN. Z istotnie mniejszym ryzykiem potwierdzonych lub prawdopodobnych IZG niż azole pierwszej generacji związane było stosowanie pozakonazolu (**OR=0,40 [95%CI: 0,19; 0,87, p=0,02]**), ale nie worykonazolu ($OR=0,56 [95\%CI: 0,30; 1,04]$, $p=0,06$). Istotnie statystycznie mniej przypadków inwazyjnej aspergilozy raportowano dla POZ (**OR=0,20 [95%CI: 0,06; 0,65], p=0,008**) i WOR ($OR=0,45 [95\%CI: 0,21; 0,96]$, $p=0,04$) w porównaniu z azolami pierwszej generacji. Nie obserwowano istotnych różnic w umieralności całkowitej oraz w przerwaniu badania z powodu wystąpienia ZN w porównaniu z azolami pierwszej generacji, zarówno dla POZ, jak i dla WOR.

Celem opracowania Robenshtok 2007 była ocena wpływu profilaktyki grzybiczej na umieralność całkowitą jako pierwszorzędowny punkt końcowy, IZG i ZN u chorych z chorobą nowotworową po chemioterapii lub przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku. W 2007 r. przeprowadzono przegląd systematyczny (w bazach *the Cochrane Library* i MEDLINE) badań RCT dla systemowych leków przeciwgrzybiczych. Do metaanalizy włączono 64 badania (w tym badania nieopublikowane), w tym 18 z grupą kontrolną placebo, 6 z brakiem leczenia jako grupą kontrolną, 22 z niesystemowymi lekami przeciwgrzybiczymi jako grupą kontrolną i 19 porównujących systemowe leki przeciwgrzybicze

między sobą. Dla POZ odnaleziono 2 badania RCT: Ullmann 2007 (POZ vs FLU), Cornely 2007 (POZ vs FLU i ITR). POZ w porównaniu z FLU lub ITR skutkowało zmniejszeniem umieralności całkowitej na granicy istotności statystycznej (RR=0,77 [95%CI: 0,59; 1,01]), a w porównaniu dla FLU związany był z istotnie mniejszą umieralnością całkowitą (RR=0,74 [95%CI: 0,56; 0,98]). POZ w porównaniu z FLU/ITR związany był również z istotnym zmniejszeniem umieralności związanej z zakażeniami grzybiczymi, częstości potwierdzonych lub prawdopodobnych IZG i potwierdzonej inwazyjnej aspergilozy oraz brakiem różnic w odniesieniu do ZN powodujących przerwanie leczenia.

Podsumowując, pozakonazol związany jest z istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem potwierdzonych lub prawdopodobnych IZG w porównaniu do FLU i ITR.

Włączone do opracowań wtórnych badania pierwotne zostały uwzględnione w niniejszej analizie (patrz rozdz. 4.2).

Tab. 11. Charakterystyka opracowań wtórnych.

Badanie	Liczba włączonych badań pierwotnych
Pechlivanoglou 2013	25 RCT (brak profilaktyki/placebo, FLU, ITR, mikafungina, kaspofungina, liposomalna amfoterycyna B i POZ), w tym: <ul style="list-style-type: none">dla POZ 1 RCT (Cornely 2007 – POZ vs FLU i ITR);dla WOR 3 RCT (Wingard 2010 – WOR vs FLU, Marks 2011 – WOR vs ITR, Mattiuzzi 2011 – WOR vs ITR).
Ping 2013	4 RCT: <ul style="list-style-type: none">dla POZ 2 RCT (Ullmann 2007 - POZ vs FLU, Cornely 2007 – POZ vs FLU i ITR);dla WOR 2 RCT (Wingard 2010 – WOR vs FLU, Marks 2011 – WOR vs ITR).
Robenshtok 2007	64 RCT (brak leczenia, placebo, systemowe i niesystemowe terapie przeciwgrzybicze), w tym badania opublikowane: <ul style="list-style-type: none">dla POZ 2 RCT (Ullmann 2007 - POZ vs FLU, Cornely 2007 – POZ vs FLU i ITR).*

* badania włączone dla WOR nie były opublikowane na moment tworzenia opracowania.

4.2 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Do dnia 4 listopada 2013 r. zidentyfikowano 43 publikacje (25 dla opracowań pierwotnych i 18 dla opracowań wtórnych), których pełne teksty oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji do przeglądu i wykluczenia z niego. Dodatkowo włączono 1 publikację pierwotną w wyniku przeglądu referencji do publikacji.

Ostatecznie do analizy włączono 4 badania pierwotne (7 publikacji) i 3 opracowania wtórne (patrz rozdz. 4.1).

Dla porównania pozakonazolu z lekami z grupy azoli [REDACTED] (flukonazol lub/i itrakonazol) odnaleziono badania *head-to-head*:

- zarówno w populacji chorych z ostrą białaczką szpikową lub zespołem mielodysplastycznym (wskazanie pierwsze):
 - badanie Cornely 2007 (2 publikacje; POZ vs FLU/ITR),
- jak i w populacji chorych po przeszczepieniu szpiku (wskazanie drugie):
 - badanie Ullmann 2007 (1 publikacja; POZ vs FLU).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W oparciu o wyniki badania Oren 2006,²⁷ jako najbardziej aktualnego i największego badania RCT oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo flukonazolu i itrakonazolu u pacjentów z nowotworami hematologicznymi i po allo-HSCT w dawce odpowiednio 400 mg/1xd i 200 mg/2xd, przyjęto brak istotnych różnic w skuteczności i bezpieczeństwie tych leków – flukonazol i itrakonazol analizowano łącznie w ramach jednej grupy, tj. leki z grupy azoli [REDACTED]. W pozostałych zidentyfikowanych badaniach porównujących skuteczność i bezpieczeństwo flukonazolu i itrakonazolu, w tym m.in. włączonych do przeglądów systematycznych Wang 2010²⁸ i Vardakas 2005²⁹, stosowano różne schematy dawkowania leków, stąd wykazane w przeglądach różnice w częstości występowania zakażeń grzybiczych i inwazyjnych zakażeń grzybiczych, jak również utraty pacjentów z powodu działań niepożądanych, które nie występują przy porównaniu flukonazolu w dawce 400 mg/1xd i itrakonazolu w dawce 200 mg/2xd. W najnowszych przeglądach systematycznych opublikowanych w 2014 r.,^{30,31} jak również w wyniku szybkiego przeglądu ostatnich doniesień opublikowanych od 2013 r. w bazie danych Medline (PubMed), nie zidentyfikowano bardziej wiarygodnych badań porównujących flukonazol i itrakonazol w dawkach odpowiednio 400 mg/1xd i 200 mg/2xd oraz przeprowadzonych w analizowanej populacji chorych, niż badanie Oren 2006.²⁷

W ramach dowodów dodatkowych (patrz rozdz. 7) opisano wykluczone z części właściwej analizy badanie Shen 2013 (1 publikacja, POZ vs FLU), obejmujące wyłącznie populację azjatycką. Rasa azjatycka różni się od rasy białej pod względem metabolizmu różnych leków, co może być związane m.in. z innymi dawkami leków potrzebnymi do uzyskania zbliżonej skuteczności lub z odmienną częstością występowania ZN.^{32,33} Z tego względu rasę azjatycką uznano za specyficzną subpopulację chorych, nieodpowiadającą populacji polskiej. Co więcej, w badaniu Shen 2013 dotyczącym populacji chorych z AML lub MDS było mniej chorych z nowo rozpoznaną AML, a więcej z nawrotem AML niż w badaniu Cornely 2007. Odsetek mężczyzn w badaniu Shen 2013 również był mniejszy niż w badaniu Cornely 2007 (patrz rozdz. 7).

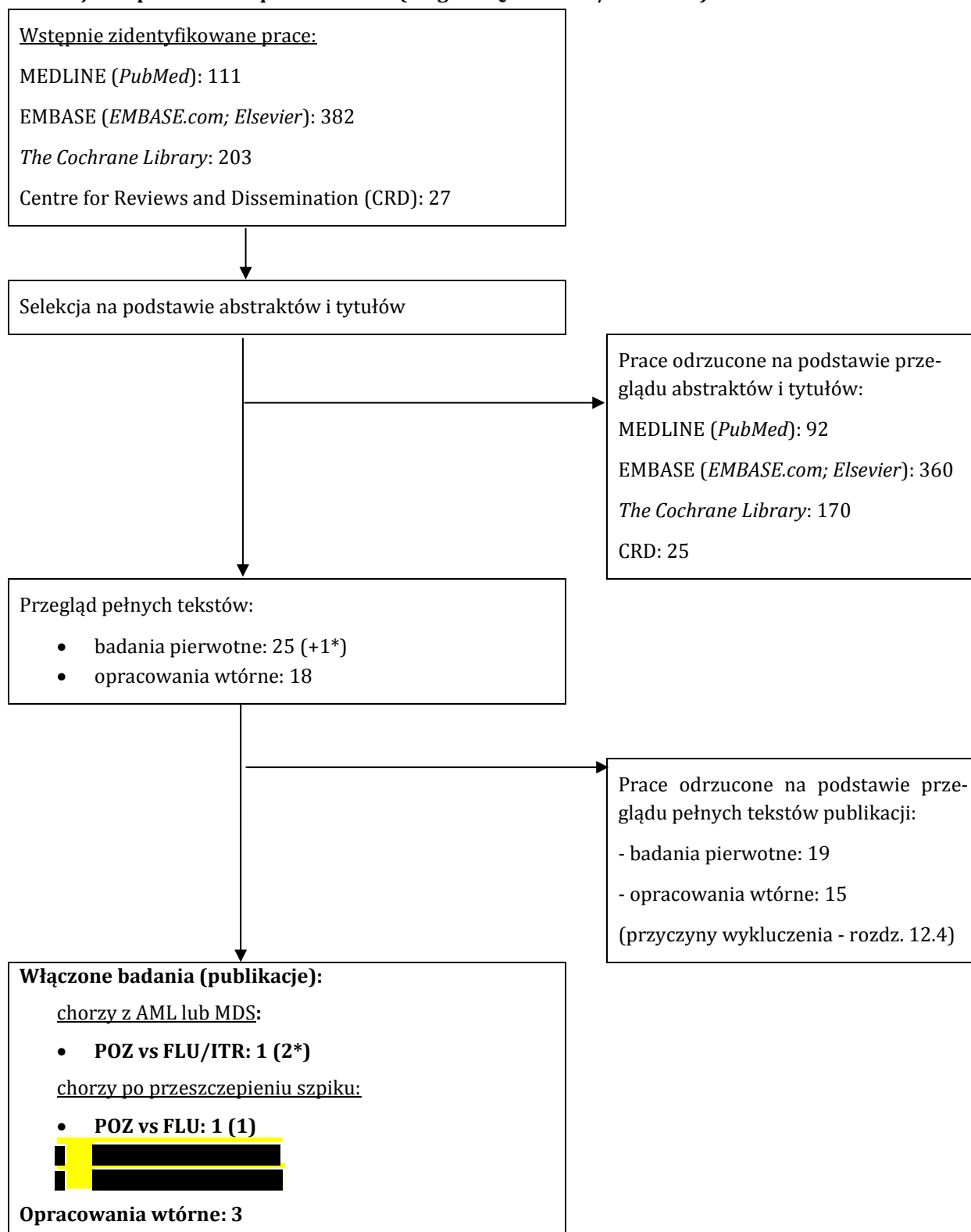
Diagram wg QUOROM³⁴/PRISMA³⁵, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i wtórnych, przedstawiono na rysunku poniżej.

W ramach przeprowadzonej strategii wyszukiwania nie zidentyfikowano badań pragmatycznych, tj. badań randomizowanych bez określonych protokołem kryteriów włączenia, na podstawie których możliwa byłaby ocena i porównanie skuteczności praktycznej pozakonazolu z technologiami alternatywnymi.

Osiągnięto pełną zgodność między analitykami.

Listę publikacji włączonych do analizy przedstawiono w rozdz. 12.3. Listę publikacji wykluczonych z analizy wraz z przyczynami wykluczenia przedstawiono w rozdz. 12.4.

Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa pozakonazolu (diagram QUOROM³⁴/PRISMA³⁵).



* 1 publikacja włączona w wyniku przeglądu referencji do publikacji; [redacted]

4.2.1 Metodyka badań randomizowanych

Wszystkie włączone do przeglądu badania były wielośrodkowymi kontrolowanymi badaniami klinicznymi z randomizacją, o charakterze międzynarodowym [redacted]

W badaniu Cornely 2007 bezpośrednio porównywano pozakonazol (N=304) z flukonazolem i itrakonazolem (łącznie N=298) u chorych z neutropenią lub spodziewaną neutropenią w przebiegu leczenia AML lub MDS, co odpowiada pierwszemu z analizowanych wskazań w ramach niniejszej analizy. Badanie przeprowadzono bez zaślepienia. Czas obserwacji w fazie właściwej wyniósł 12 tyg.

Pozostałe 3 badania dotyczą chorych po przeszczepieniu szpiku, co odpowiada drugiemu z analizowanych wskazań w ramach niniejszej analizy.

W badaniu Ullmann 2007 porównywano bezpośrednio pozakonazol (N=301) z azolem [redacted] flukonazolem (N=299). Badanie Ullmann 2007 przeprowadzono metodą podwójnie ślepej próby. Czas obserwacji w fazie właściwej wyniósł 16 tyg.

[redacted]

Charakterystykę badań pierwotnych włączonych do opracowania przedstawiono w Tab. 12.

W badaniach włączonych do analizy POZ stosowano w dawce 200 mg 3 razy dziennie, FLU w dawce 400 mg 1 raz dziennie, ITR w dawce 200 mg 2 razy dziennie, [redacted]

[redacted]

Charakterystykę interwencji i komparatorów w badaniach pierwotnych włączonych do opracowania wraz z podaniem długości terapii w badaniach przedstawiono w Tab. 13.

We wszystkich włączonych do analizy badaniach analizę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa przeprowadzono zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. *intention-to-treat*, ITT) [redacted]

[REDACTED]
[REDACTED]
We wszystkich włączonych badaniach [REDACTED] analizowano 2 hipotezy: *non-inferiority* a następnie *superiority*. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

W badaniach przedstawiono szczegółowy protokół, opisano metody statystyczne i uzasadniono liczebność próby [REDACTED]

Zestawienie danych dotyczących udziału sponsora oraz rodzaju analizy i hipotez przedstawiono w Tab. 14.

Tab. 13. Charakterystyka interwencji i komparatorów w badaniach pierwotnych włączonego do opracowania.

Badanie	Interwencja	Liczebność, N	Dawka dobową	Długość terapii	Modyfikacja dawki w trakcie obserwacji
[Redacted]					
Cornely 2007	POZ	304	200 mg 3xd	<ul style="list-style-type: none"> leki podawano w każdym cyklu chemioterapii po 24 godz. od ostatniej dawki antracykliny lub w tym samym dniu chemioterapii u pozostałych chorych leki podawano do momentu wyrównania neutropenii, pełnej remisji, infekcji grzybiczej lub do 12. tyg. pacjentów obserwowano przez 100 dni od randomizacji i przez 30 dni od ostatniej dawki leku 	w przypadku braku tolerancji postaci doustnej, stosowano lek i dożylnie przez ≤ 3 dni/cykl chemioterapii (FLU/ITR -> FLU/ITR; POZ -> amfoterycyna B)
	FLU/ITR	298	400 mg 1xd/ 200 mg 2xd		
Ullmann 2007	POZ	301	200 mg 3xd	<ul style="list-style-type: none"> leki podawano przez 112 dni (16 tyg.) lub do momentu zdarzenia: IZG, ZN powodującego przerwanie leczenia, zgon) 	dopuszczone było okresowe przerwanie leczenia ≤ 5 kolejnych dni.
	FLU	299	400 mg 1xd		
[Redacted]					
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

Tab. 14. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do opracowania.

Badanie	Szczegółowy protokół	Metody statystyczne	Sponsor badania	Analiza ITT	Hipoteza kliniczna	Uzasadnienie liczebności próby
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Cornely 2007	tak	opisane	Schering-Plough Research Institute	tak	H1: <i>non-inferiority</i> ; H2: <i>superiority</i>	tak
Ullmann 2007	tak	tak	Schering-Plough Research Institute	tak	H1: <i>non-inferiority</i> ; H2: <i>superiority</i>	tak
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

* zmodyfikowana analiza ITT – wszyscy randomizowani chorzy, którzy wyrazili zgodę, otrzymali allo-HSCT i co najmniej jedną dawkę analizowanego leku; [Redacted]

4.2.2 Ocena jakości badań pierwotnych

Jakość randomizowanych badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego została oceniona za pomocą metody zaproponowanej przez Jadad i wsp.²⁴ Oceniano opis procesu randomizacji, opis metod zaślepienia badania oraz opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania. Maksymalna możliwa do uzyskania liczba punktów wynosiła 5 (szczegółowy opis metody – patrz aneks 12.1).

Wszystkie badania włączone do przeglądu systematycznego według klasyfikacji doniesień naukowych były badaniami eksperymentalnymi z randomizacją (podtyp IIA).

Badania zakwalifikowane do przeglądu systematycznego charakteryzowały się umiarkowanie wysoką jakością – średnio 3,25 pkt.

Badania bezpośrednio porównujące pozakonazol z wybranymi komparatorami ocenione zostały średnio na 3 pkt. Badanie Cornely 2007 (POZ vs FLU i ITR, chorzy z AML lub MDS) zostało ocenione na 2 pkt., a badanie Ullmann 2007 (POZ vs FLU, chorzy po przeszczepieniu szpiku) na 4 pkt. Oba badania otrzymały punkty za randomizację chorych (po 1 pkt ze względu na brak opisu metody) oraz opis pacjentów, którzy nie ukończyli badania, a badanie Ullmann 2007 również za użycie metody podwójnie ślepej próby i jej opis. Krytyczna ocena badania Cornely 2007 wynikała z braku zaślepienia badania.



Zestawienie oceny jakości badania wg Jadad wraz z określeniem podtypu badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) przedstawiono w poniższej tabeli.³⁶

Tab. 15. Ocena jakości badań pierwotnych włączonych do opracowania, wg skali Jadad oraz wytycznych AOTM.

Badanie	Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Podtyp badania wg wytycznych AOTM
[redacted]					
Cornely 2007	1 brak szczegółowego opisu	0*	1	2/5	IIA
Ullmann 2007	1 brak szczegółowego opisu	2	1	4/5	IIA
[redacted]					
[redacted]	■	■	■	■	■
[redacted]	■	■	■	■	■

*zaślepienie badaczy; [redacted]
 [redacted] # przyjęto powody dla przerwania leczenia (w badaniu brak jest oddzielnych informacji o przerwaniu badania przez chorych).

4.2.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia w badaniach pierwotnych

Poniższa tabela przedstawia zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych w badaniach pierwotnych włączonych do niniejszego przeglądu systematycznego.

Tab. 16. Porównanie kryteriów kwalifikacji i wykluczenia pacjentów.

Badanie	Kryteria włączenia/randomizacji	Kryteria wykluczenia
[redacted]		
Cornely 2007	<ul style="list-style-type: none"> spodziewana lub potwierdzona przedłużająca się neutropenia (bezwzględna liczba neutrofilów <500/mm³ [0,5x10⁹/l]) w momencie randomizacji lub spodziewana w ciągu 3 do 5 dni i trwająca co najmniej 7 dni w trakcie leczenia I rzutu lub pierwszego nawrotu ostrej białaczki szpikowej lub zespołu mielodysplastycznego wiek ≥13 r.ż. masa ciała > 34 kg możliwości przyjmowania leków doustnie; 	<ul style="list-style-type: none"> potwierdzone lub prawdopodobne zakażeniu grzybicze w momencie włączenia do badania stosowanie amfoterycyny B, flukonazolu lub itrakonazolu w potwierdzonym lub prawdopodobnym inwazyjnym zakażeniu grzybiczym w ciągu ostatnich 30 dni stosowanie leków o znanych interakcjach z lekami badaniami (terfenadyna, cyzapryd i ebastyna w ciągu ostatnich 24 godzin lub astemizolu w ciągu ostatnich 10 dni)

Badanie	Kryteria włączenia/randomizacji	Kryteria wykluczenia
	<p>ECOG<3</p> <ul style="list-style-type: none"> wyniki badań laboratoryjnych w normie lub na poziomie akceptowalnym przez badacza 	<ul style="list-style-type: none"> stosowanie leków zmniejszających stężenie leków badanych (cymetydyna, ryfampicyna, karbamazepina, fenytoina, ryfabutyna, barbiturany i izoniazyd w ciągu ostatnich 24 godzin) stosowanie alkaloidów pochodnych Vinca lub antracyklin w momencie rozpoczęcia badania stosowanie badanych leków w ciągu ostatnich 30 dni nadwrażliwość na leki z grupy azoli niewydolność wątroby, niewydolność nerek, wydłużenie odcinka QT inne istotne klinicznie schorzenia które mogą wpływać na wynik badania
<p>Ullmann 2007</p>	<ul style="list-style-type: none"> chorzy po przeszczepieniu szpiku oraz z (1) lub (2): <p>(1) ostrą GVHD stopnia 2-4 leczeni wysokimi dawkami leków immunosupresyjnych (≥ 1 mg/kg prednizonu lub ekwiwalent lub stosowanie globuliny antylimfocytarnej lub takrolimusu, mykofenolanu mofetylu lub innego protokołu z odstawieniem sterydów)</p> <p>lub</p> <p>(2) przewlekłą GVHD leczeni wysokimi dawkami leków immunosupresyjnych ($\geq 0,8$ mg/kg metyloprednizonu lub ekwiwalent co drugi dzień lub stosowanie leczenia skojarzonego)</p> <ul style="list-style-type: none"> spodziewana kontynuacja leczenia immunosupresyjnego przez ≥ 2 tyg. masa ciała > 34 kg wiek ≥ 13 r.ż. przerwanie dotychczasowej profilaktyki przeciwgrzybiczej możliwość przyjmowania leków doustnie 	<ul style="list-style-type: none"> potwierdzone lub prawdopodobne zakażenia grzybicze w momencie włączenia do badania (oprócz zapalenia płuc wywołanego przez Pneumocystis) zaburzenia czynności wątroby, nerek, wydłużenie odcinka QT stosowanie leków o znanych interakcjach z lekami badanymi (terfenadyna, cyzapryd i ebastyna w ciągu ostatnich 24 godzin lub astemizolu w ciągu ostatnich 10 dni) stosowanie leków zmniejszających stężenie leków badanych (ryfampicyna, cymetydyna, karbamazepina, fenytoina, ryfabutyna, barbiturany i izoniazyd w ciągu ostatniego tygodnia) stosowanie alkaloidów pochodnych Vinca lub antracyklin w momencie rozpoczęcia badania stosowanie badanych leków w ciągu ostatnich 30 dni nadwrażliwość na leki z grupy azoli inne istotne klinicznie schorzenia które mogą wpływać na wynik badania

Badanie	Kryteria włączenia/randomizacji	Kryteria wykluczenia
	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]

AML - ostra białaczka szpikowa; ALL - ostra białaczka limfoblastyczna; AUL – ostra niezróżnicowana białaczka; CML – przewlekła białaczka szpikowa; EORTC/MSG - *the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Mycoses Study Group*.

4.2.4 Zestawienie punktów końcowych

Poniższa tabela przedstawia zestawienie pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych dla randomizowanych badań klinicznych włączonych do niniejszego opracowania.

Tab. 17. Zestawienie punktów końcowych ocenianych w badaniach klinicznych.

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
[REDACTED]		
Cornely 2007	<ul style="list-style-type: none"> • częstość potwierdzonych lub prawdopodobnych IZG w trakcie leczenia* 	<ul style="list-style-type: none"> • częstość aspergiloz • częstość IZG w ciągu 100 dni obserwacji • częstość sukcesów terapeutycznych** • przeżycie całkowite • przeżycie bez potwierdzonego lub prawdopodobnego IZG • czas do zgonu niezależnie od przyczyny • czas do zgonu z powodu IZG • czas do IZG • czas do rozpoczęcia leczenia IZG • zdarzenia niepożądane (ZN) w okresie od randomizacji do 30 dni od podanie ostatniej dawki leku
Ullmann 2007	<ul style="list-style-type: none"> • częstość potwierdzonych lub prawdopodobnych IZG w okresie 112 dni 	<ul style="list-style-type: none"> • częstość aspergiloz • częstość potwierdzonych lub prawdopodobnych IZG w okresie od randomizacji do 7 dni od podania ostatniej dawki leku • czas do IZG • przeżycie całkowite • czas do zgonu z powodu IZG • zdarzenia niepożądane w okresie 24 tyg.
[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████
		██████████
		██████████
		██████████
		██████████
		██████████
		██████████
		██████████

RFS - przeżycie wolne od nawrotu (ang. *relapse-free survival*); TSQM – *Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication*;³⁷ * faza leczenia została zdefiniowana jako czas od randomizacji do 7 dni od podania ostatniej dawki leku w ostatnim, cyklu chemioterapii; ** różnica względem niepowodzenia terapii zdefiniowanego jako potwierdzone lub prawdopodobne IZG; stosowanie leków dożylnie przez 4 kolejne dni lub 10 dni łącznie w trakcie leczenia, stosowanie leków przeciwgrzybiczych przez ponad 3 dni z powodu podejrzenia IZG; przerwanie leczenia z powodu ZN możliwie lub prawdopodobnie związanych z leczeniem; przerwanie leczenia i brak obserwacji; # zdefiniowany jako: tolerancja leku przez ≥ 100 dni ($z \leq 14$ dni przerwaniem leczenia), przeżycie do 180 dni bez potwierdzonych lub prawdopodobnych IZG; ██████████

4.2.5 Charakterystyka populacji

Proces randomizacji w badaniach włączonych do przeglądu był skuteczny. Charakterystyka wyjściowa pacjentów w poszczególnych badaniach pod względem demograficznym i klinicznym była zbliżona w analizowanych grupach, ██████████ w którym różnice istotne statystycznie pomiędzy grupami zaobserwowano dla odsetka chorych z rozpoznaniem AML i przewlekłej białaczki szpikowej oraz dla odsetka chorych z ostrą GVHD st. III w fazie właściwej badania, oraz innych rozpoznań niż wyszczególnione w badaniu Ullmann 2007.

Chorzy z AML lub MDS – badanie Cornely 2007 (POZ vs FLU/ITR)

Wiek chorych w badaniu Cornely 2007 wyniósł ok. 50 lat (brak jest informacji o liczbie chorych poniżej 18 r.ż.), a odsetek mężczyzn 53%. 42% chorych pochodziło z Europy, 26% z USA, a pozostali z innych krajów. Odsetek rasy białej wyniósł 75% (nieco większy odsetek chorych rasy białej był w ramieniu FLU/ITR niż POZ: 78% vs 73%, $p=ns$).

Ok. 14% chorych miało rozpoznane MDS, a pozostali AML – 72% nowe rozpoznanie AML, a 13% nawrót.

Najniższa bezwzględna liczba neutrofilów w trakcie leczenia była zbliżona w grupach. Liczba dni neutropenii w trakcie leczenia (tj. od randomizacji do 7 dni od podania ostatniej dawki leku) wyniosła przede wszystkim między 8-21 dni lub ponad 21 dni (po ok. 50% chorych; u niewielkiej części chorych liczba dni neutropenii wyniosła do 7 dni) – średnio 24 dni.

Zbliżony odsetek chorych w badaniu miał wynik pozytywny i negatywny w odniesieniu do stanu kolonizacji drożdżakami w stolcu lub gardle na początku badania.

14% chorych miało profilaktyczne leczenie p/grzybicze w wywiadzie (średnio 4 dni w grupie POZ i 3 dni w grupie FLU/ITR). Liczba dni leczenia p/grzybiczego w trakcie leczenia wyniosła 27 dni.

59% chorych miało 1 kurs chemioterapii w trakcie leczenia, a 41% 2 kursy. 48% chorych stosowało czynniki wzrostu w trakcie leczenia, średnio przez 13 dni.

Ok. 8% chorych stosowało leki w profilaktyce dożylnie w trakcie leczenia (6% w grupie POZ i 10% w grupie FLU/ITR), średnio przez 4 dni.

Amfoterycynę B stosowało 25% chorych (nieco większy odsetek w ramieniu FLU/ITR niż POZ: 28% vs 22%, p=ns) przez średnio 1-2 dni.



Zestawienie wyjściowych danych demograficznych i klinicznych we włączonych do analizy badaniach przedstawiono w poniższych tabelach.

Chorzy z AML lub MDS

Tab. 18. Charakterystyka populacji w badaniach pierwotnych – chorzy z AML lub MDS.

Badanie	Wiek, lata, średnia (SD)	Rasa, n (%)		Płeć, mężczyźni, n (%)	Pochodzenie, n(%)			Rozpoznanie AML, n (%)		Rozpoznanie MDS, n (%)
		Biała	Inna		Europa	USA	Inne	Nowo rozpoznana	Nawrót	
Cornely 2007										
POZ, N=304	49 (17)	220 (72)	84 (28)	158 (52)	125 (41)	81 (27)	98 (32)	213 (70)	42 (14)	49 (16)
FLU/ITR, N=298	50 (16)	231 (78)	67 (22)	160 (54)	127 (43)	78 (26)	93 (31)	222 (74)	38 (13)	38 (13)

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*).

Tab. 19. Charakterystyka populacji ogólnej w badaniach pierwotnych – chorzy z AML lub MDS c.d.

Badanie	Nadir ANC w trakcie leczenia*, kom./mm ³		Liczba dni neutropenii w trakcie leczenia*, n (%)				Stan kolonizacji drożdżakami w stolcu lub gardle na początku badania, n (%)		
	≤500	≤100	0-7	8-21	>21	Średnia (SD)	Pozytywny	Negatywny	Brak danych
Cornely 2007									
POZ, N=304	298 (98)	264 (87)	21 (7)	141 (46)	142 (47)	25 (17)	133 (44)	147 (48)	24 (8)
FLU/ITR, N=298	290 (97)	261 (88)	21 (7)	143 (48)	134 (45)	23 (13)	121 (41)	144 (48)	33 (11)

ANC – najniższa bezwzględna liczba neutrofilów w trakcie leczenia (ang. *absolute neutrophil count*); * faza leczenia została zdefiniowana jako czas od randomizacji do 7 dni od podania ostatniej dawki leku w ostatnim, cyklu chemioterapii.

Tab. 20. Charakterystyka populacji ogólnej w badaniach pierwotnych – chorzy z AML lub MDS c.d.

Badanie	Profilaktyczne leczenie p/grzybicze w wywiadzie		Liczba dni leczenia p/grzybicze w trakcie leczenia**	Liczba kursów chemioterapii w trakcie leczenia*		Stosowanie czynników wzrostu w trakcie leczenia*	
	liczba chorych, n (%)	liczba dni, średnia (SD)		1	>1	Liczba chorych, n (%)	Liczba dni, średnia (SD)
Cornely 2007							
POZ, N=304	42 (14)	4 (7)	29 [21]**	174 (57)	130 (43)	143 (47)	14 (12)
FLU/ITR, N=298	42 (14)	3 (5)	25 [17]**	182 (61)	116 (39)	147 (49)	12 (10)

* faza leczenia została zdefiniowana jako czas od randomizacji do 7 dni od podania ostatniej dawki leku w ostatnim, cyklu chemioterapii; ** różnica istotna statycznie ($p < 0,05$).

Tab. 21. Charakterystyka populacji ogólnej w badaniach pierwotnych – chorzy z AML lub MDS c.d.

Badanie	Stosowanie leków w profilaktyce dożylnie w trakcie leczenia*		Stosowanie amfoterycyny B	
	Liczba chorych, n (%)	Liczba dni, średnia (SD)	Liczba chorych, n (%)	Liczba dni, średnia (SD)
Cornely 2007				
POZ, N=304	17 (6)**	4 (4)	68 (22)	1 (3)
FLU/ITR, N=298	30 (10)**	4 (4)	82 (28)	2 (3)

* faza leczenia została zdefiniowana jako czas od randomizacji do 7 dni od podania ostatniej dawki leku w ostatnim, cyklu chemioterapii; ** różnica istotna statycznie ($p < 0,05$).

Chorzy po przeszczepieniu szpiku

Tab. 22. Charakterystyka populacji w badaniach pierwotnych – chorzy po przeszczepieniu szpiku c.d.

Badanie	Wiek, lata, średnia (SD)	Chorzy ≥ 18 r.ż.	Rasa, n (%)		Płeć, mężczyźni, n (%)	Pochodzenie, n(%)		
			Biała	Inna		Europa	USA	Inne
Ullmann 2007								
POZ, N=301	42,2 (bd)	297 (99)	bd	bd	203 (67)	bd	111 (38)	180 (62)
FLU, N=299	40,4 (bd)	291 (97)	bd	bd	187 (63)	bd	116 (40)	172 (60)
██████████	██████████							
██████████	██████████	██	██████████	██████████	██████████	██	██	██
██████████	██████████	██	██████████	██████████	██████████	██	██	██
██████████	██████████							
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

Tab. 23. Charakterystyka populacji w badaniach pierwotnych – chorzy po przeszczepieniu szpiku c.d.

Badanie	Rozpoznanie, n (%)					
	CML	AML	Chłoniak nieziarniczy	ALL	MDS	Inne
Ullmann 2007						
POZ, N=301	98 (33)	81 (27)	40 (13)	25 (8)	19 (6)	42 (14)
FLU, N=299	104 (35)	66 (22)	35 (12)	36 (12)	13 (4)	60 (19)
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

ALL - ostra białaczka limfoblastyczna; CML – przewlekła białaczka szpikowa.

Tab. 24. Charakterystyka populacji w badaniach pierwotnych – chorzy po przeszczepieniu szpiku c.d.

Badanie	GVHD w fazie właściwej badania (leczenia), n (%)						
	Ostra, st. I	Ostra, st. II	Ostra, st. III	Ostra, st. IV	Przewlekła ograniczona	Przewlekła rozległa	Brak danych
Ullmann 2007							
POZ, N=301	3 (1)	135 (45)	52 (17)	12 (4)	(1)	96 (32)	1 (<1)
FLU, N=299	1 (<1)	136 (45)	54 (18)	6 (2)	1 (<1)	99 (33)	2 (1)

Tab. 25. Charakterystyka populacji w badaniach pierwotnych – chorzy po przeszczepieniu szpiku c.d. Badanie Ullmann 2007.

Badanie	Liczba dni od przeszczepu, średnia (SD)	Aspergillusowy antygen galaktomannanowy, n (%)			Liczba dni profilaktyki p/grzybiczej, średnia (SD)	Liczba leków immunosupresyjnych				
		Dodatni	Ujemny	Brak danych		0	1	2	≥3	
Ullmann 2007										
POZ, N=301	156 (222)	21 (7)	259 (86)	21 (7)	26 (39)	1 (<1)	64 (21)	151 (50)	85 (28)	
FLU, N=299	172 (262)	30 (10)	243 (81)	26 (9)	35 (82)	1 (<1)	48 (16)	168 (56)	82 (27)	

4.2.6 Pacjenci, którzy nie ukończyli badania

Przyczyny wykluczenia chorych z włączonych do analizy badań zebrano w poniższej tabeli.

Fazę właściwą badania Cornely 2007 ukończyło prawie 50% chorych, a badanie Ullmann 2007 ukończyło ponad 60% chorych. Najczęstszymi przyczynami przerwania były nieskuteczność leczenia i wystąpienie zdarzeń niepożądanych. [REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Przerwanie leczenia analizowano w ramach oceny bezpieczeństwa (patrz rozdz. 6).

Tab. 26. Chorzy, którzy nie ukończyli badania, n (%).

Badanie, randomizowani	Komentarz	Zdarzenia niepożądane, n(%)	Nieskuteczność leczenia n(%)	Nieprzestrzeganie protokołu n(%)	Inne n(%)	Chorzy, którzy ukończyli badanie (fazę właściwą), n (%)
Cornely 2007*	207 w grupie POS i 292 w grupie FLU/ITR otrzymało leczenie	40 (13%)	80 (26%)	3 (1%)	22 (7%)	159 (52%)
POZ, N=304						
FLU/ITR, N=298		37 (12%)	117 (39%)	3 (1%)	16 (5%)	125 (42%)
Ullmann 2007	291 w grupie POS i 288 w grupie FLU otrzymało leczenie	57 (19%)	11 (4%)	6 (2%)	20 (7%)	207 (64%)
POZ, N=301						
FLU, N=299		55 (18%)	29 (10%)	4 (1%)	17 (6%)	192 (62%)

* przedstawiono dane dotyczące fazy leczenia tj. od randomizacji do 7 dni od podania ostatniej dawki leku w ostatnim, cyklu chemioterapii; ** przyjęto powody dla przerwania leczenia (w badaniu brak jest oddzielnych informacji o przerwaniu badania przez chorych);

5 Ocena skuteczności

Skuteczność stosowania pozakonazolu w profilaktyce inwazyjnych zakażeń grzybiczych u chorych dorosłych:

- z ostrą białaczką szpikową lub zespołem mielodysplastycznym otrzymujących chemioterapię mogącą powodować długotrwałą neutropenię i u których jest duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych w porównaniu do flukonazolu i/lub itrakonazolu (tj. leków z grupy azoli [REDACTED])
- po przeszczepieniu szpiku, którzy otrzymują duże dawki leków immunosupresyjnych z powodu choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi i u których jest duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych w porównaniu do [REDACTED] flukonazolu i/lub itrakonazolu [REDACTED]

oceniono w oparciu o porównanie bezpośrednie z azolami [REDACTED] (FLU/ITR; badanie Cornely 2007 dla pierwszego wskazania i badanie Ullmann 2007 dla drugiego wskazania) [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Z badań włączonych do analizy oceniano następujące punkty końcowe:

- potwierdzone lub prawdopodobne IZG w fazie właściwej badań³ i w okresie leczenia, w tym inwazyjna aspergiloza i kandydoza oraz inne, niespecyficzne zakażenia grzybicze;
- czas do wystąpienia IZG;
- sukces kliniczny;
- niepowodzenie terapii i jej powody:
 - potwierdzone lub prawdopodobne IZG;
 - stosowanie leków przeciwgrzybiczych przez ≥ 4 kolejne dni z powodu podejrzenia IZG;
 - zdarzenie niepożądane powodujące przerwanie leczenia możliwie lub prawdopodobnie związane ze stosowaniem badanego leku;
 - stosowanie leków dożylnie przez ≥ 4 kolejne dni lub 10 dni łącznie w trakcie leczenia;
 - wycofanie z badania z jakiegokolwiek powodu lub utrata z obserwacji;
- stosowanie leków dożylnie oraz empirycznej terapii przeciwgrzybiczej;

³ lub 100 dni w badaniu Cornely 2007.

- przerwanie leczenia z powodu ZN;
- przerwanie leczenia w fazie właściwej badania,
- zgony i powody zgonów.

Poszczególne punkty końcowe oceniano tylko dla badań, w których były raportowane.

[REDACTED]

Wyniki dla analizowanych punktów końcowych przedstawiono w tabelach i na wykresach *forest plot*. Analizowano wyniki w ramach dostępnych opublikowanych źródeł danych pierwotnych. Dodatkowo przedstawiono opisowo część punktów końcowych, których sposób przedstawienia w publikacji uniemożliwił formalną analizę tych punktów w ramach niniejszej analizy.

W rozdz. 5.1 przedstawiono wyniki dla chorych z AML lub MDS, tj. dla pierwszego analizowanego wskazania, a w rozdz. 5.2 dla chorych po przeszczepieniu szpiku, tj. dla drugiego analizowanego wskazania.

5.1 Chorzy z AML lub MDS

Skuteczność stosowania pozakonazolu w profilaktyce inwazyjnych zakażeń grzybiczych u chorych z ostrą białaczką szpikową lub zespołem mielodysplastycznym w porównaniu do flukonazolu i/lub itrakonazolu (tj. leków z grupy azoli [REDACTED] analizowano w oparciu o badanie Cornely 2007 (porównanie bezpośrednie POZ z FLU/ITR).

Najważniejsze wyniki badania przedstawiono w poniższych tabelach.

Tab. 27. Wyniki oceny skuteczności POZ vs FLU/ITR – chorzy z AML lub MDS. Potwierdzone lub prawdopodobne IZG.

Badanie	Potwierdzone lub prawdopodobne IZG w okresie 100 dni od randomizacji, ^ n (%)	Czas do wystąpienia IZG, dni, średnia (SD)	Potwierdzone lub prawdopodobne IZG w okresie leczenia*, n (%)								Drożdżaki, inwazyjna kandydozy, n (%)	<i>Pneumocystis jirovecii</i> , n (%)
			Łącznie	Pleśnie			Inne**	Gatunki <i>Rhizopus</i>	<i>Pseudallescheria boydii</i>	Inne, niespecyficzne		
			Łącznie	<i>A. fumigatus</i>	<i>A. flavus</i>							
Cornely 2007												
POZ, N=304	14 (5)	41 (26)	7 (2)	2 (1)	0 (0)	0 (0)	2 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (<1)	3 (1)#	1 (<1)
FLU/ITR, N=298	33 (11)	25 (26)	25 (8)	20 (7)	2 (1)	2 (1)	16 (5)	1 (<1)	1 (<1)	0 (0)	2 (<1)##	1 (<1)

A. – *Aspergillus*; ^ zgodnie z analizą Kaplana-Meiera w odniesieniu do czasu do IZG w okresie 100 dni od randomizacji wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść POZ w porównaniu z FLU/ITR (p=0,003; brak szczegółowych danych); * tj. do 7 dni od podania ostatniej dawki leku; ** spełnienie mikrobiologicznych warunków rozpoznania aspergilozy; # *Candida glabrata* (2 przypadki), *C. tropicalis*(1 przypadek), ## *C. krusei/C. parapsilosis* (1 przypadek), *Candida glabrata*(1 przypadek).

Tab. 28. Wyniki oceny skuteczności POZ vs FLU/ITR – chorzy z AML lub MDS c.d. Pozostałe punkty końcowe.

Badanie	Sukces kliniczny*, n (%)	Niepowodzenie terapii,** n (%)	Stosowanie empirycznej terapii przeciwgrzybiczej#, n (%)	Przerwanie leczenia##, n (%)	Zgony, n (%)	
					w trakcie badania	w okresie 100 dni od randomizacji^
Cornely 2007						
POZ, N=304	195 (64)	109 (36)	81 (27)	145 (48)	49 (16)	44 (14)
FLU/ITR, N=298	160 (54)	138 (46)	112 (38)	173 (58)	67 (22)	64 (21)

* zdefiniowanej jako różnica względem niepowodzenia terapii; ** w tym chorzy, którzy nie otrzymali leczenia (7 chorych w grupie POZ i 6 w grupie FLU/ITR); # w trakcie badania; analiza czasu do zastosowania empirycznej terapii przeciwgrzybiczej w okresie 100 dni od randomizacji wykazała istotną statystycznie różnicę na korzyść POZ w porównaniu z FLU/ITR (p=0,02; brak szczegółowych danych); ## w fazie właściwej badania; ^ zgodnie z analizą Kaplana-Meiera w odniesieniu do

czasu do zgonu niezależnie od przyczyny w okresie 100 dni od randomizacji wykazano istotnie statystycznie dłuższe przeżycie w grupie POZ niż FLU/ITR (p=0,04; brak szczegółowych danych).

Tab. 29. Wyniki oceny skuteczności POZ vs FLU/ITR – chorzy z AML lub MDS c.d. Powody niepowodzenia terapii i zgonów.

Badanie	Niepowodzenie terapii,* n (%)					Zgony, n (%)^		
	potwierdzone lub prawdopodobne IZG	stosowanie leków przeciwgrzybiczych przez ponad 3 dni z powodu podejrzenia IZG	przerwanie badania z powodu ZN	stosowanie leków dożylnie przez ≥4 kolejne dni lub 10 dni łączenie w trakcie leczenia	przerwanie badania**	IZG	choroby współistniejące	powikłania białaczki
Cornely 2007								
POZ, N=304	7 (2)	68 (22)	25 (8)	6 (2)	8 (3)	5 (2)	20 (7)	24 (8)
FLU/ITR, N=298	25 (8)	101 (34)	25 (8)	12 (4)	1 (<1)	16 (5)	30 (10)	21 (7)

* w tym chorzy, którzy nie otrzymali leczenia (7 chorych w grupie POZ i 6 w grupie FLU/ITR); ** z jakiegokolwiek powodu i utrata z obserwacji; ^ w trakcie badania ;analiza czasu do IZG lub zgonu (w okresie 100 dni od randomizacji) wykazała istotną statystycznie różnicę na korzyść POZ w porównaniu z FLU/ITR (p=0,01; brak szczegółowych danych).

5.1.1 Porównanie bezpośrednio pozakonazolu z azolami

5.1.1.1 Potwierdzone lub prawdopodobne IZG w okresie 100 dni od randomizacji

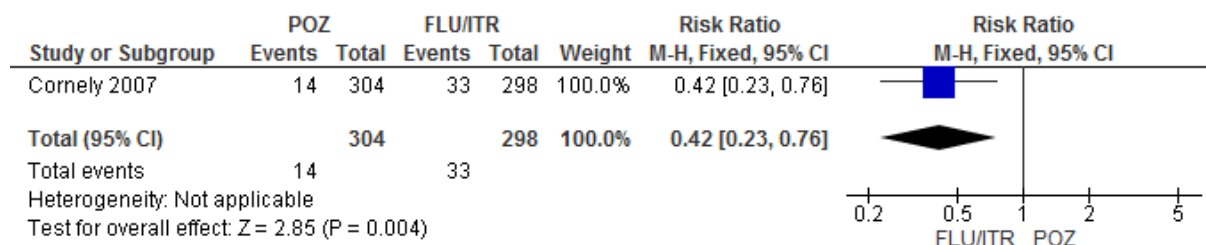
Potwierdzone lub prawdopodobne IZG w okresie 100 dni od randomizacji raportowano istotnie statystycznie rzadziej w grupie POZ niż FLU/ITR: RR=0,42 [95%CI: 0,23; 0,76], p=0,004; RD=-0,06 [95%CI: -0,11; -0,03], p=0,003; NNT_{100 dni}=16 [95%CI: 10; 46].

Czas do wystąpienia IZG był istotnie statystycznie dłuższy w grupie POZ niż FLU/ITR: MD=16,00 [95%CI: 11,85, 20,15], p<0,00001 (odpowiednio 41±26 dni vs 25±26 dni). Zgodnie z analizą Kaplana-Meiera w odniesieniu do czasu do IZG w okresie 100 dni od randomizacji wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść POZ w porównaniu z FLU/ITR (p=0,003).

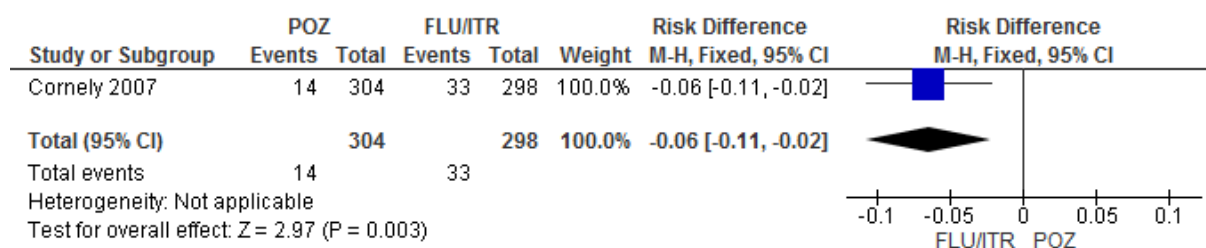
Tab. 30. Ocena skuteczności: POZ vs FLU/ITR. Chorzy z AML lub MDS. Badanie Cornely 2007. Potwierdzone lub prawdopodobne IZG w okresie 100 dni od randomizacji.

Punkt końcowy	N _i /N _k	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
potwierdzone lub prawdopodobne IZG	304/298	0,42 [0,23, 0,76]	0,004	-0,06 [-0,11, -0,02]	0,003	16 [10; 46]

Ryc. 2. Ocena skuteczności: POZ vs FLU/ITR. Chorzy z AML lub MDS. Badanie Cornely 2007. Potwierdzone lub prawdopodobne IZG w okresie 100 dni od randomizacji (RR).



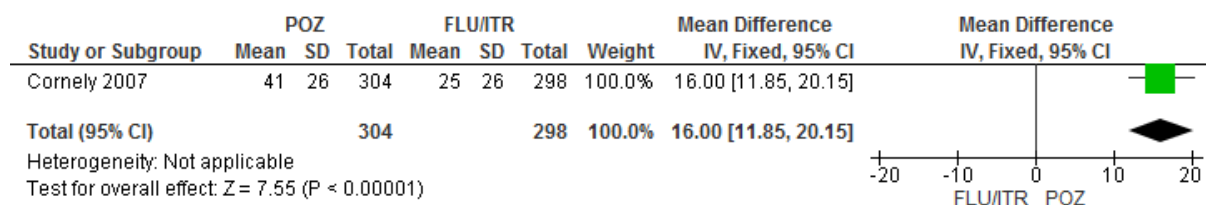
Ryc. 3. Ocena skuteczności: POZ vs FLU/ITR. Chorzy z AML lub MDS. Badanie Cornely 2007. Potwierdzone lub prawdopodobne IZG w okresie 100 dni od randomizacji (RD).



Tab. 31. Ocena skuteczności: POZ vs FLU/ITR. Chorzy z AML lub MDS. Badanie Cornely 2007. Czas do wystąpienia IZG.

Punkt końcowy	N _i /N _k	MD [95%CI]	p
czas do wystąpienia IZG	304/298	16,00 [11,85, 20,15]	<0,00001

Ryc. 4. Ocena skuteczności: POZ vs FLU/ITR. Chorzy z AML lub MDS. Badanie Cornely 2007. Czas do wystąpienia IZG (MD).



5.1.1.2 Potwierdzone lub prawdopodobne IZG w okresie leczenia

Potwierdzone lub prawdopodobne IZG w okresie leczenia (tj. do 7 dni od podania ostatniej dawki leku[§]) raportowano istotnie statystycznie rzadziej w grupie POZ niż FLU/ITR: RR=0,27 [95%CI: 0,12; 0,62], p=0,02; RD=-0,06 [95%CI: -0,10; -0,03], p=0,0008; NNT_{91 dni}=17 [95%CI: 11; 40].

Spośród raportowanych potwierdzonych lub prawdopodobnych IZG w okresie leczenia istotnie statystycznie rzadziej w grupie POZ niż FLU/ITR raportowano występowanie inwazyjnej aspergilozy (RR=0,10 [95%CI: 0,02; 0,42], p=0,02; RD=-0,06 [95%CI: -0,09; -0,03], p<0,0001, NNT_{91 dni}=17 [95%CI: 12; 33]), podczas gdy pozostałe zakażenia grzybicze raportowano z porównywalną częstością w analizowanych grupach (kandydoza: RR=1,47 [95%CI: 0,25; 8,74], p=ns; RD=0,003 [95%CI: -0,01; 0,02], p=ns, NNT=na; zakażenia *Pneumocystis jirovecii*, gatunkami *Rhizopus*, *Pseudallescheria boydii*: RR=0,33 [95%CI: 0,03; 3,12], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,02; 0,01], p=ns, NNT=na; pleśnie nieokreślone gdzie indziej: RR=2,94 [95%CI: 0,12; 71,91], p=ns; RD=0,003 [95%CI: -0,01; 0,01], p=ns, NNT=na).

Tab. 32. Ocena skuteczności: POZ vs FLU/ITR. Chorzy z AML lub MDS. Badanie Cornely 2007. Potwierdzone lub prawdopodobne IZG w okresie leczenia.

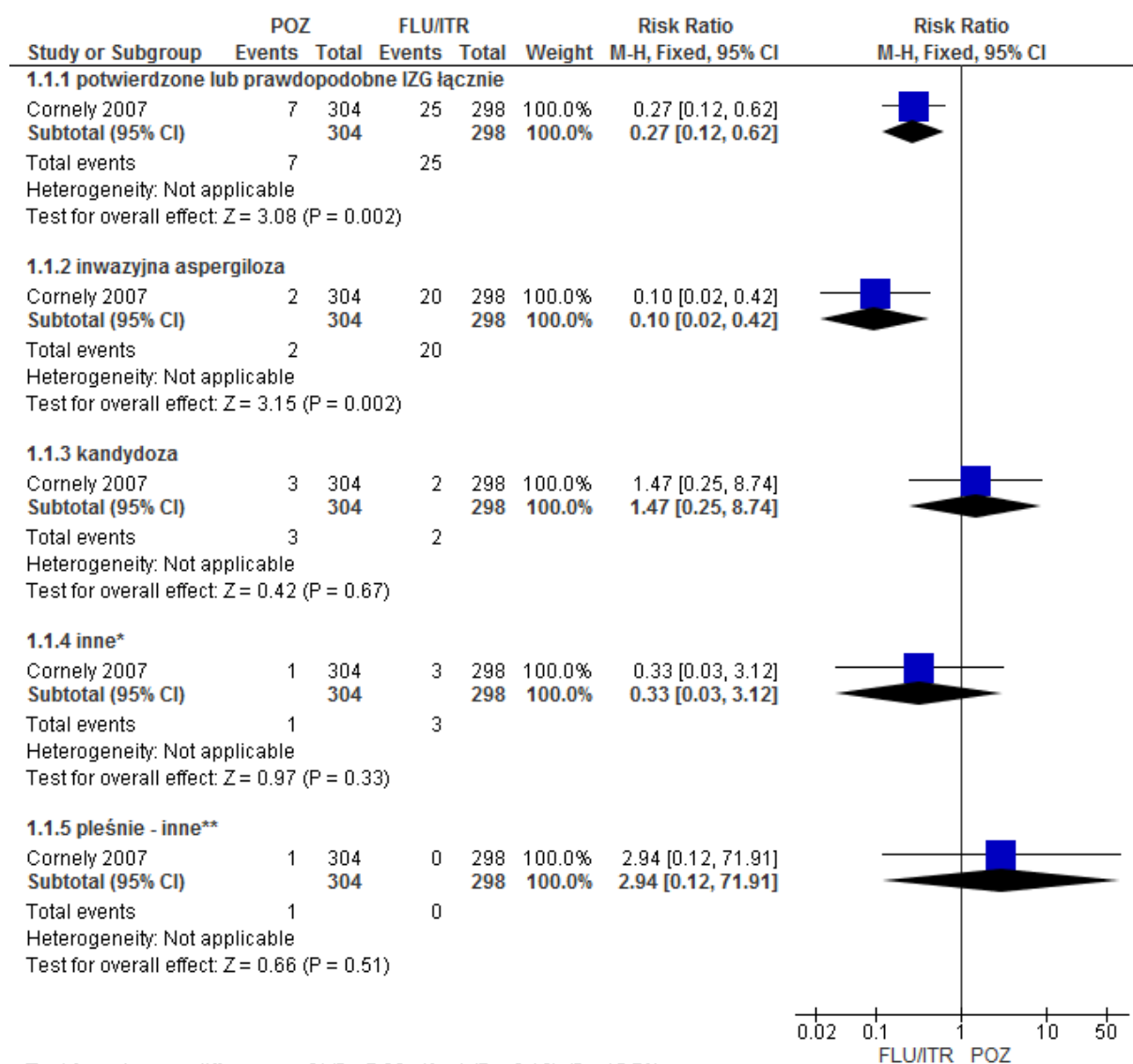
Punkt końcowy	N _i /N _k	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
potwierdzone lub prawdopodobne IZG	304/298	0,27 [0,12, 0,62]	0,02	-0,06 [-0,10, -0,03]	0,0008	17 [11; 40]
inwazyjna aspergiloza	304/298	0,10 [0,02, 0,42]	0,02	-0,06 [-0,09, -0,03]	<0,0001	17 [12; 33]

[§] Leki podawano do momentu wyrównania neutropenii, pełnej remisji, infekcji grzybiczej lub do 12. tyg., tj. okres leczenia wyniósł maksymalnie 13 tyg. (91 dni).

Punkt końcowy	N _i /N _k	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
kandydoza	304/298	1,47 [0,25, 8,74]	ns	0,003 [-0,01, 0,02]	ns	na
inne*	304/298	0,33 [0,03, 3,12]	ns	-0,01 [-0,02, 0,01]	ns	na
pleśnie – inne**	304/298	2,94 [0,12, 71,91]	ns	0,003 [-0,01, 0,01]	ns	na

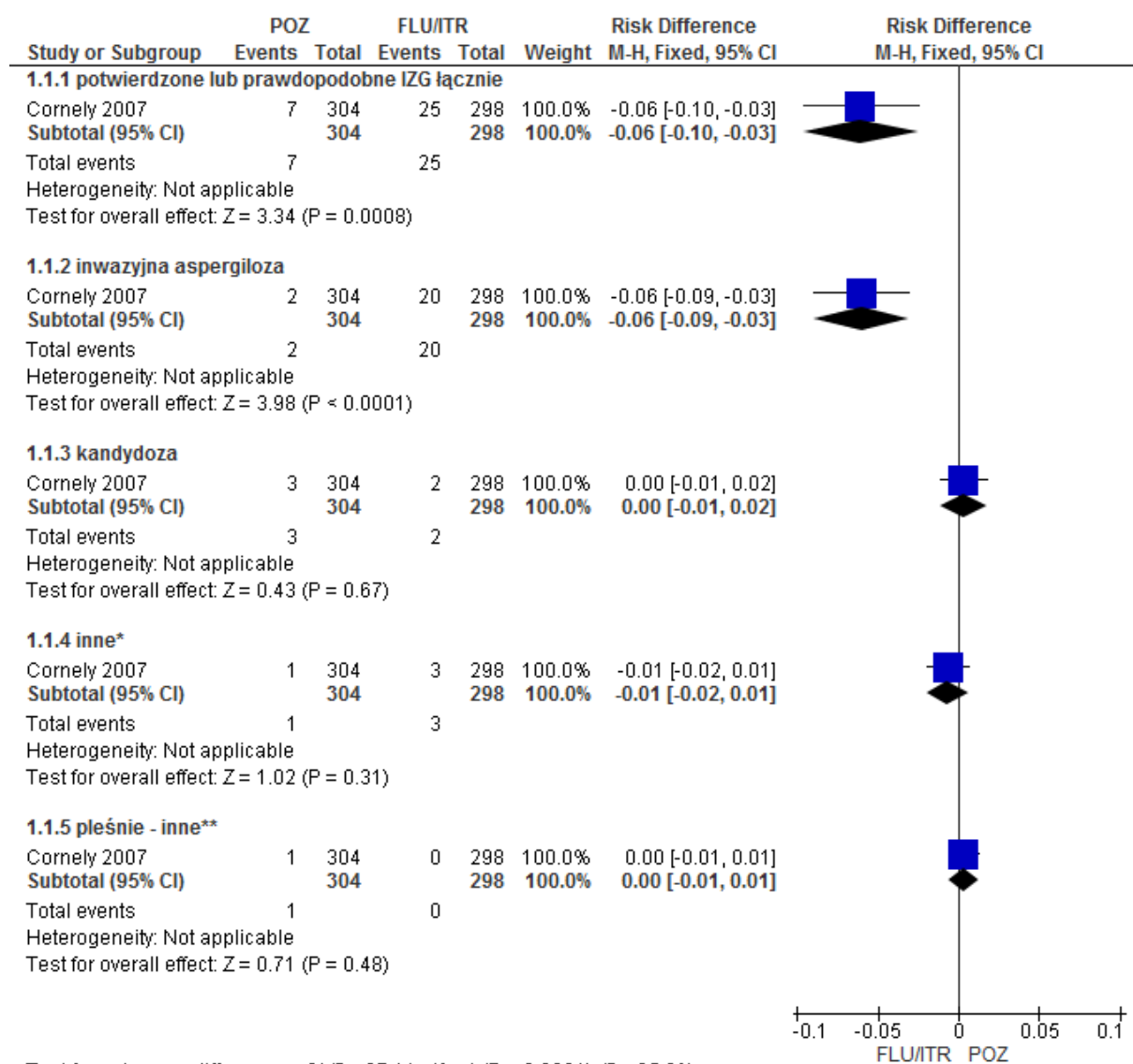
* *Pneumocystis jirovecii*, gatunki *Rhizopus*, *Pseudallescheria boydii*; ** pleśnie nieokreślone gdzie indziej.

Ryc. 5. Ocena skuteczności: POZ vs FLU/ITR. Chorzy z AML lub MDS. Badanie Cornely 2007. Potwierdzone lub prawdopodobne IZG w okresie leczenia (RR).



* *Pneumocystis jirovecii*, gatunki *Rhizopus*, *Pseudallescheria boydii*; ** pleśnie nieokreślone gdzie indziej.

Ryc. 6. Ocena skuteczności: POZ vs FLU/ITR. Chorzy z AML lub MDS. Badanie Cornely 2007. Potwierdzone lub prawdopodobne IZG w okresie leczenia (RD).



* *Pneumocystis jirovecii*, gatunki *Rhizopus*, *Pseudallescheria boydii*; ** pleśnie nieokreślone gdzie indziej.

5.1.1.3 Pozostałe punkty końcowe

Pozakonazol związany był z istotnie statystycznie częstszym sukcesem klinicznym (tj. różnica względem niepowodzenia terapii) niż FLU/ITR (RR=1,19 [95%CI: 1,04; 1,37], p=0,01; RD=0,1 [95%CI: 0,03; 0,18], p=0,009, NNT_{91 dni}=10 [95%CI: 38; 6]) – niepowodzenie terapii było istotnie statystycznie rzadsze w grupie POZ niż FLU/ITR (RR=0,77 [95%CI: 0,64; 0,94], p=0,01; RD=-0,10 [95%CI: -0,18; -0,03], p=0,009, NNT_{91 dni}=10 [95%CI: 6; 38]).

W grupie POZ istotnie statystycznie rzadziej niż w grupie FLU/ITR stosowano empiryczną terapię przeciwgrzybiczą w trakcie badania** (RR=0,71 [95%CI: 0,56; 0,9], p=0,004; RD=-0,11 [95%CI: -0,18; -0,04], p=0,004, NNT_{114 dni}=10 [95%CI: 6; 29]). Analiza czasu do zastosowania empirycznej terapii przeciwgrzybiczej w okresie 100 dni od randomizacji wykazała istotną statystycznie różnicę na korzyść POZ w porównaniu z FLU/ITR (p=0,02).

Przerwanie leczenia w fazie właściwej badania^{††} oraz zgony w trakcie badania i zgony w okresie 100 dni raportowano istotnie statystycznie rzadziej w grupie POZ niż FLU/ITR (odpowiednio: RR=0,82 [95%CI: 0,71; 0,96], p=0,01; RD=-0,10 [95%CI: -0,18; -0,02], p=0,01, NNT_{84 dni}=10 [95%CI: 6; 42] oraz RR=0,72 [95%CI: 0,51; 0,997], p=0,049; RD=-0,06 [95%CI: -0,13; -0,001], p=0,047; NNT_{114 dni}=16 [95%CI: 8; 1321] i RR=0,67 [95%CI: 0,48; 0,96], p=0,03; RD=-0,07 [95%CI: -0,13; -0,01], p=0,02, NNT_{100 dni}=15 [95%CI: 8; 113]). Zgodnie z analizą Kaplana-Meiera w odniesieniu do czasu do zgonu niezależnie od przyczyny w okresie 100 dni od randomizacji wykazano istotnie statystycznie dłuższe przeżycie w grupie POZ niż FLU/ITR (p=0,04; brak szczegółowych danych).

Tab. 33. Ocena skuteczności: POZ vs FLU/ITR. Chorzy z AML lub MDS. Badanie Cornely 2007.

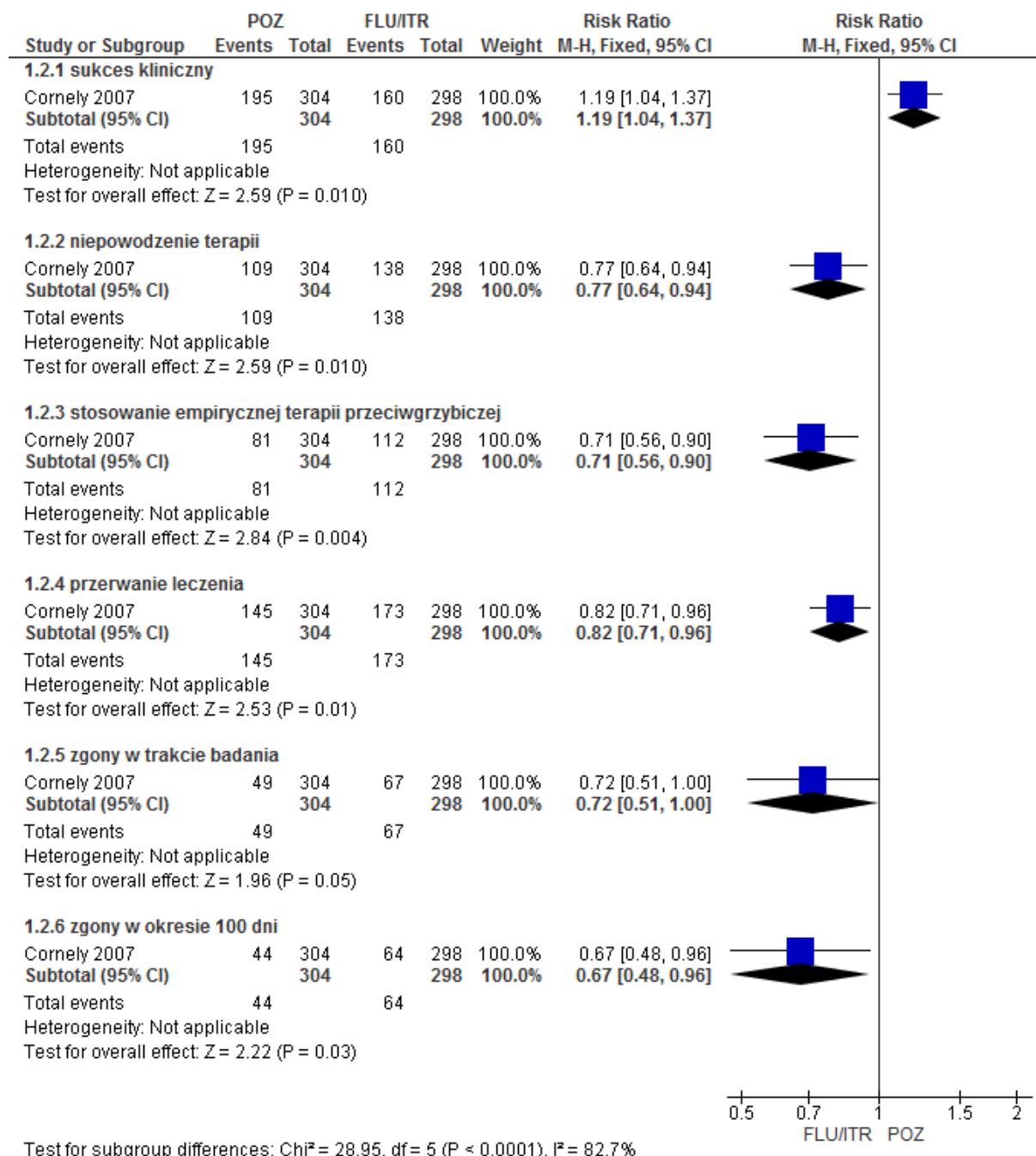
Punkt końcowy	N _i /N _k	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
sukces kliniczny*	304/298	1,19 [1,04, 1,37]	0,01	0,10 [0,03, 0,18]	0,009	10 [38; 6]
niepowodzenie terapii**	304/298	0,77 [0,64, 0,94]	0,01	-0,10 [-0,18, -0,03]	0,009	10 [6; 38]
stosowanie empirycznej terapii przeciwgrzybiczej [^]	304/298	0,71 [0,56, 0,90]	0,004	-0,11 [-0,18, -0,04]	0,004	10 [6; 29]
przerwanie leczenia	304/298	0,82 [0,71, 0,96]	0,01	-0,10 [-0,18, -0,02]	0,01	10 [6; 42]
zgony w trakcie badania	304/298	0,72 [0,51, 0,997]	0,049	-0,06 [-0,13, -0,001]	0,047	16 [8; 1 321]
zgony w okresie 100 dni	304/298	0,67 [0,48, 0,96]	0,03	-0,07 [-0,13, -0,01]	0,02	15 [8; 113]

** Maksymalnie do 30 dni od podania ostatniej dawki leku (tj. maksymalnie 84 + 30 = 114 dni).

†† 12 tyg.

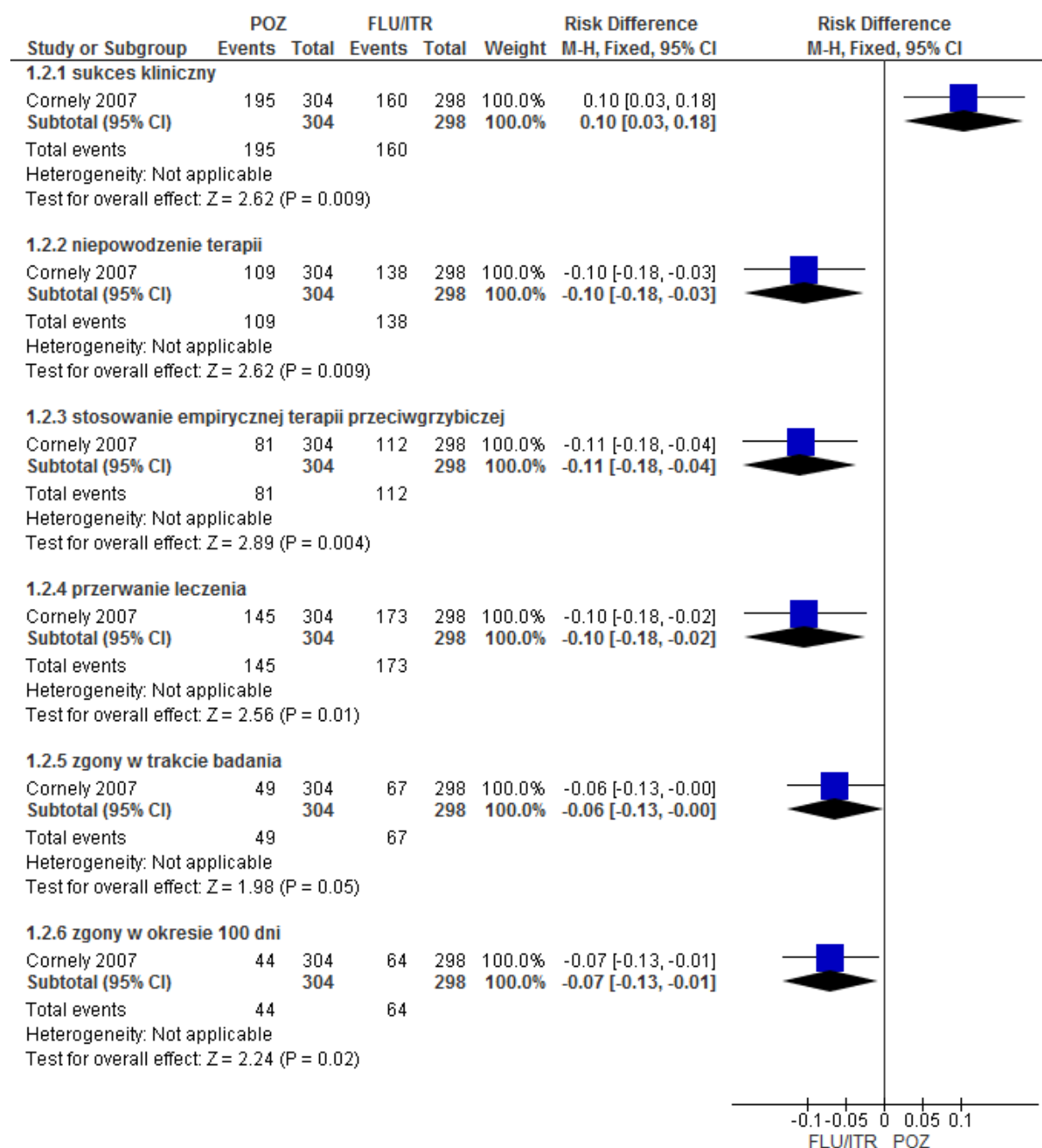
Występowanie sukcesu klinicznego i niepowodzenia terapii raportowano w okresie leczenia (tj. do 7 dni od podania ostatniej dawki leku^{##}); * zdefiniowany jako różnica względem niepowodzenia terapii; ** w tym chorzy, którzy nie otrzymali leczenia (7 chorych w grupie POZ i 6 w grupie FLU/ITR); ^ w trakcie badania.

Ryc. 7. Ocena skuteczności: POZ vs FLU/ITR. Chorzy z AML lub MDS. Badanie Cornely 2007 (RR).



^{##} Leki podawano do momentu wyrównania neutropenii, pełnej remisji, infekcji grzybiczej lub do 12. tyg., tj. okres leczenia wyniósł maksymalnie 13 tyg. (91 dni).

Ryc. 8. Ocena skuteczności: POZ vs FLU/ITR. Chorzy z AML lub MDS. Badanie Cornely 2007 (RD).



Test for subgroup differences: Chi² = 21.24, df = 5 (P = 0.0007), I² = 76.5%

5.1.1.3.1 Powody niepowodzenia terapii

Istotnie statystycznie rzadziej w grupie POZ niż FLU/ITR powodami niepowodzenia terapii były: potwierdzone lub prawdopodobne IZG (RR=0,27 [95%CI: 0,12; 0,62], p=0,002; RD=-0,06 [95%CI: -0,10; -0,03], p=0,0008, NNT_{91 dni}=17 [95%CI: 11; 40]) oraz stosowanie leków przeciwgrzybiczych przez ≥ 4 dni z powodu podejrzenia IZG (RR=0,66 [95%CI: 0,51; 0,86], p=0,002; RD=-0,12 [95%CI: -0,19; -0,04], p=0,002, NNT_{91 dni}=9 [95%CI: 6; 23]).

Przerwanie badania z jakiegokolwiek powodu i utrata z obserwacji stanowiły częstszy powód niepowodzenia terapii w grupie POZ niż FLU/ITR: RR=7,84 [95%CI: 0,99; 62,32], p=0,051; RD=0,02 [95%CI: 0,004; 0,04], p=0,02, NNT=na – wynik istotny statystycznie jedynie w odniesieniu do parametru RD.

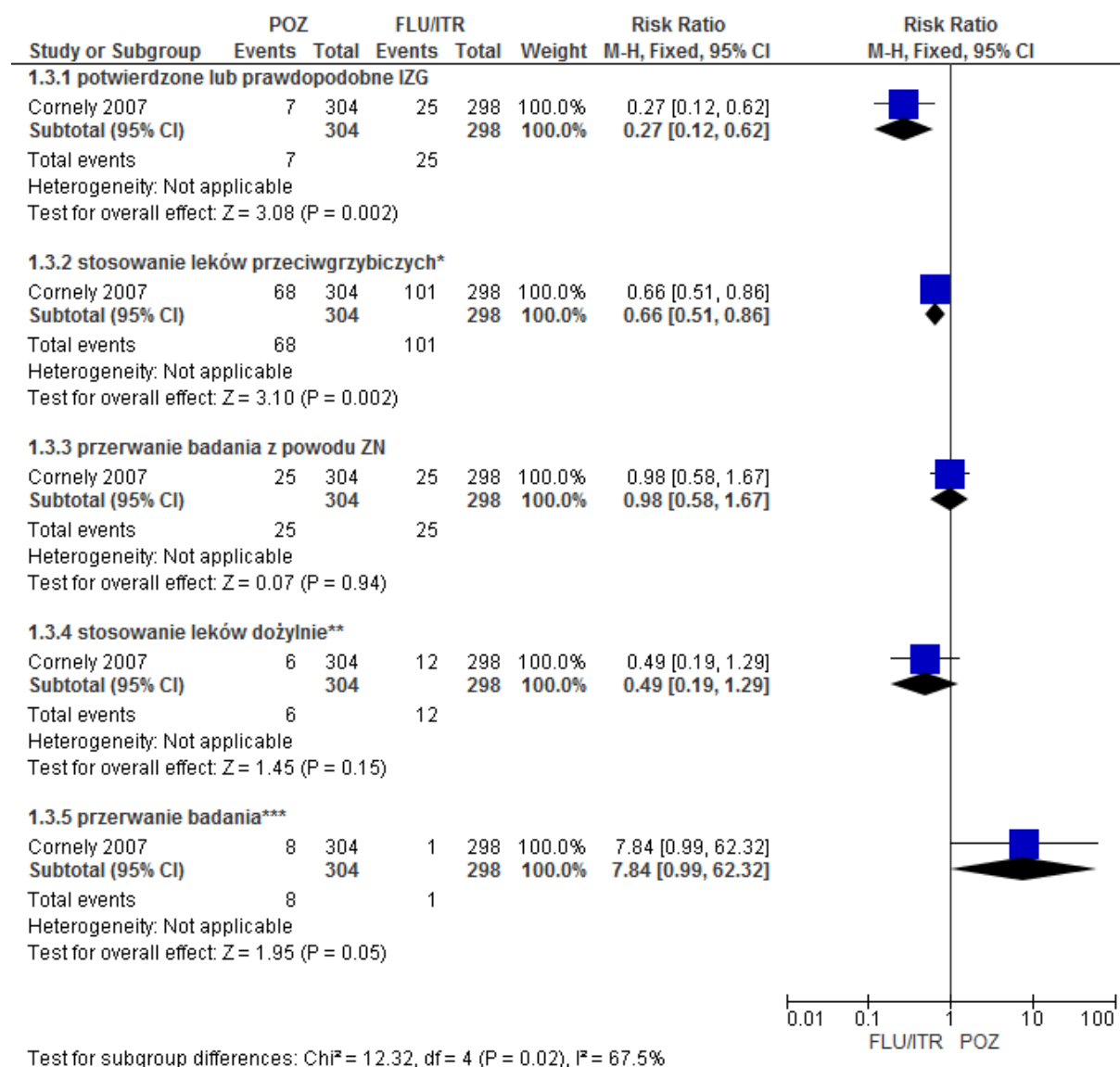
Przerwanie badania z powodu ZN oraz stosowanie leków dożylnie przez ≥ 4 kolejne dni lub 10 dni łącznie w trakcie leczenia były przyczynami niepowodzenia terapii porównywalnymi pod względem częstości raportowania w analizowanych grupach (odpowiednio: RR=0,98 [95%CI: 0,58; 1,67], p=ns; RD=-0,002 [95%CI: -0,05; 0,04], p=ns, NNT=na oraz RR=0,49 [95%CI: 0,19; 1,29], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,05; 0,01], p=ns, NNT=na).

Tab. 34. Ocena skuteczności: POZ vs FLU/ITR. Chorzy z AML lub MDS. Badanie Cornely 2007. Powody niepowodzenia terapii.

Punkt końcowy	N _i /N _k	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
potwierdzone lub prawdopodobne IZG	304/298	0,27 [0,12, 0,62]	0,002	-0,06 [-0,10, -0,03]	0,0008	17 [11; 40]
stosowanie leków przeciwgrzybiczych*	304/298	0,66 [0,51, 0,86]	0,002	-0,12 [-0,19, -0,04]	0,002	9 [6; 23]
przerwanie badania z powodu ZN	304/298	0,98 [0,58, 1,67]	ns	-0,002 [-0,05, 0,04]	ns	na
stosowanie leków dożylnie**	304/298	0,49 [0,19, 1,29]	ns	-0,02 [-0,05, 0,01]	ns	na
przerwanie badania#	304/298	7,84 [0,99, 62,32]	0,051	0,02 [0,004, 0,04]	0,02	na

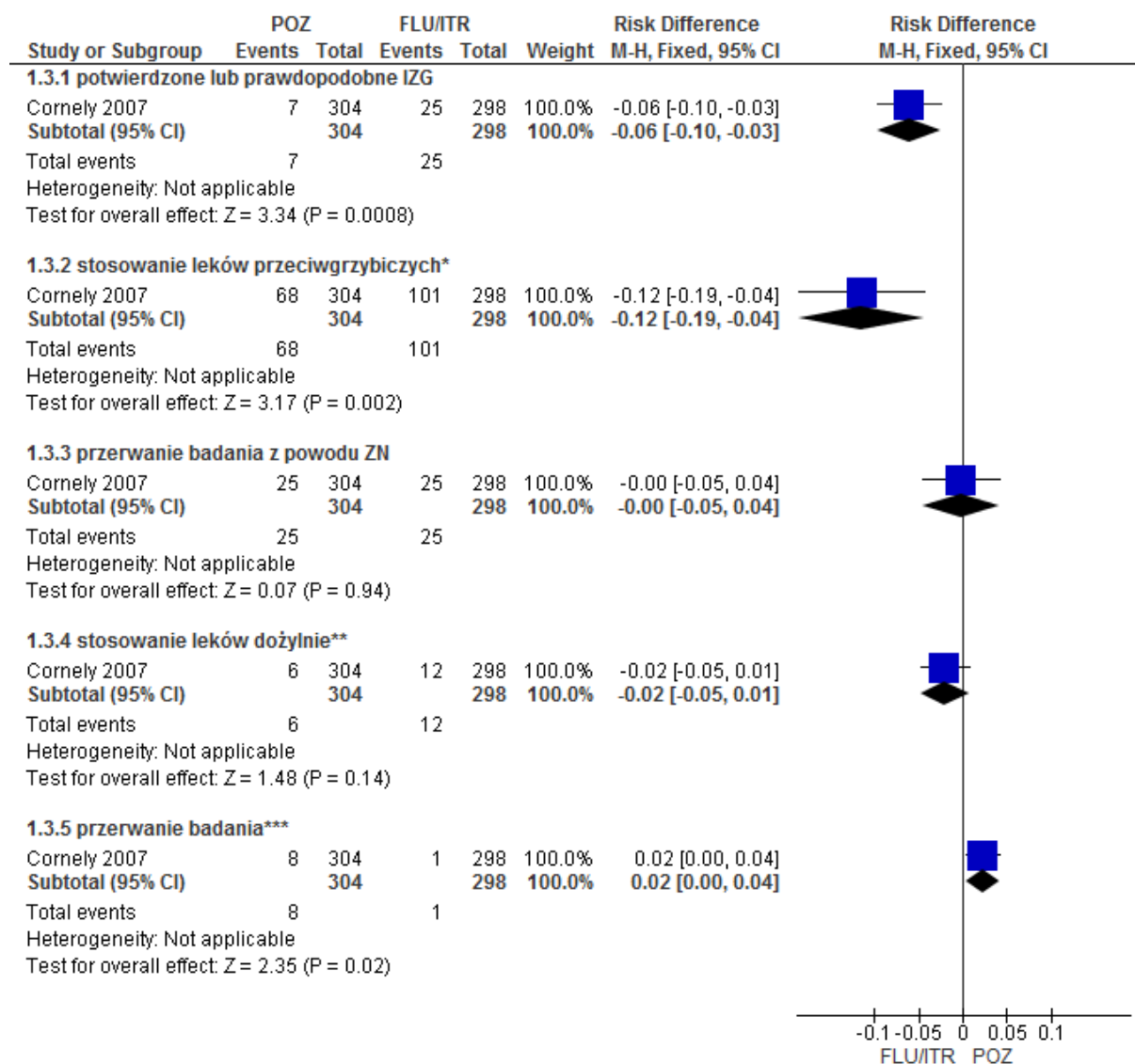
* przez ≥ 4 dni z powodu podejrzenia IZG; ** przez ≥ 4 kolejne dni lub 10 dni łącznie w trakcie leczenia; # z jakiegokolwiek powodu i utrata z obserwacji.

Ryc. 9. Ocena skuteczności: POZ vs FLU/ITR. Chorzy z AML lub MDS. Badanie Cornely 2007. Powody niepowodzenia terapii (RR).



* przez ponad 3 dni z powodu podejrzenia IZG; ** przez ≥4 kolejne dni lub 10 dni łącznie w trakcie leczenia; *** z jakiegokolwiek powodu i utrata z obserwacji.

Ryc. 10. Ocena skuteczności: POZ vs FLU/ITR. Chorzy z AML lub MDS. Badanie Cornely 2007. Powody niepowodzenia terapii (RD).



Test for subgroup differences: Chi² = 27.99, df = 4 (P < 0.0001), I² = 85.7%

* przez ponad 3 dni z powodu podejrzenia IZG; ** przez ≥4 kolejne dni lub 10 dni łącznie w trakcie leczenia; *** z jakiegokolwiek powodu i utrata z obserwacji.

5.1.1.3.2 Powody zgonów

Analiza czasu do IZG lub zgonu (w okresie 100 dni od randomizacji) wykazała istotną statystycznie różnicę na korzyść POZ w porównaniu z FLU/ITR (p=0,01).

Istotnie statystycznie rzadziej w grupie POZ niż FLU/ITR powodami zgonów w trakcie badania^{§§} były IZG (RR=0,31 [95%CI: 0,11; 0,83], p=0,02; RD=-0,04 [95%CI: -0,07; -0,01], p=0,01, NNT_{114 dni}=27 [16; 127]).

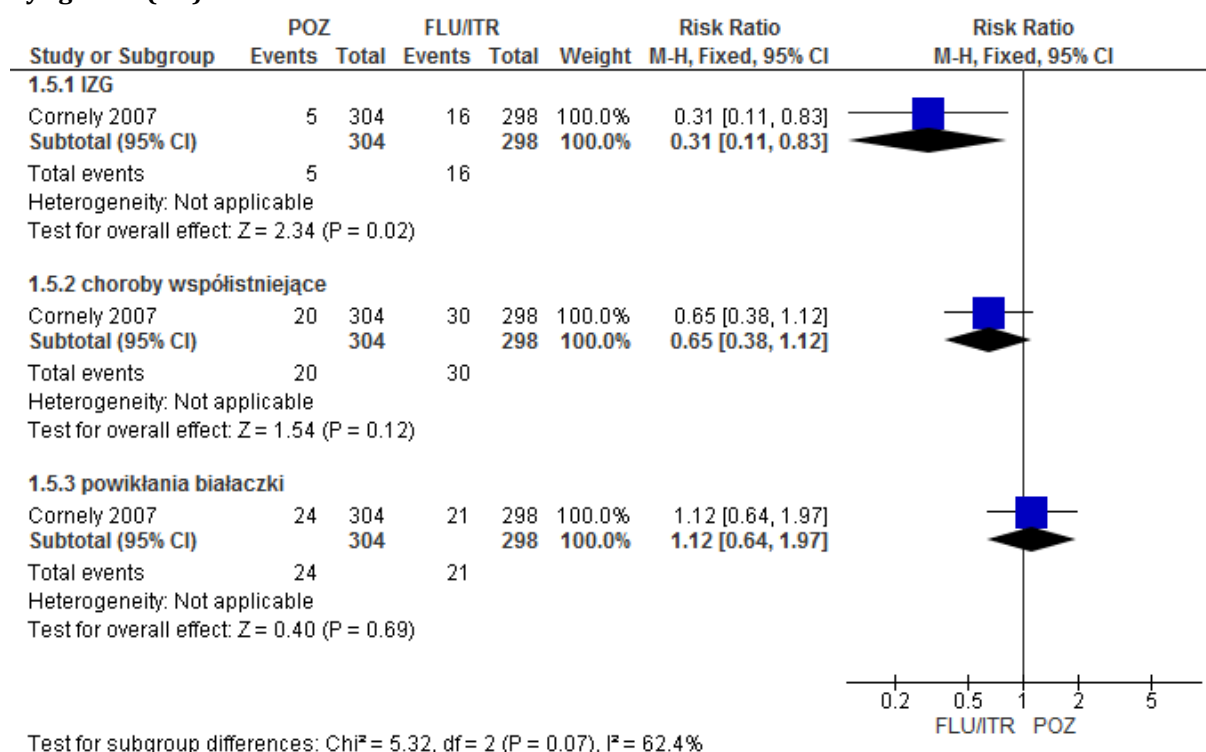
^{§§} Maksymalnie do 30 dni od podania ostatniej dawki leku (tj. maksymalnie 84 + 30 = 114 dni).

Choroby współistniejące i powikłania białaczki były przyczynami zgonów porównywalnymi pod względem częstości raportowania w analizowanych grupach (odpowiednio: RR=0,65 [95%CI: 0,38, 1,12], p=ns; RD=-0,03 [95%CI: -0,08, 0,01], p=ns, NNT=na oraz RR=1,12 [95%CI: 0,64, 1,97], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,03, 0,05], p=ns; NNT=na).

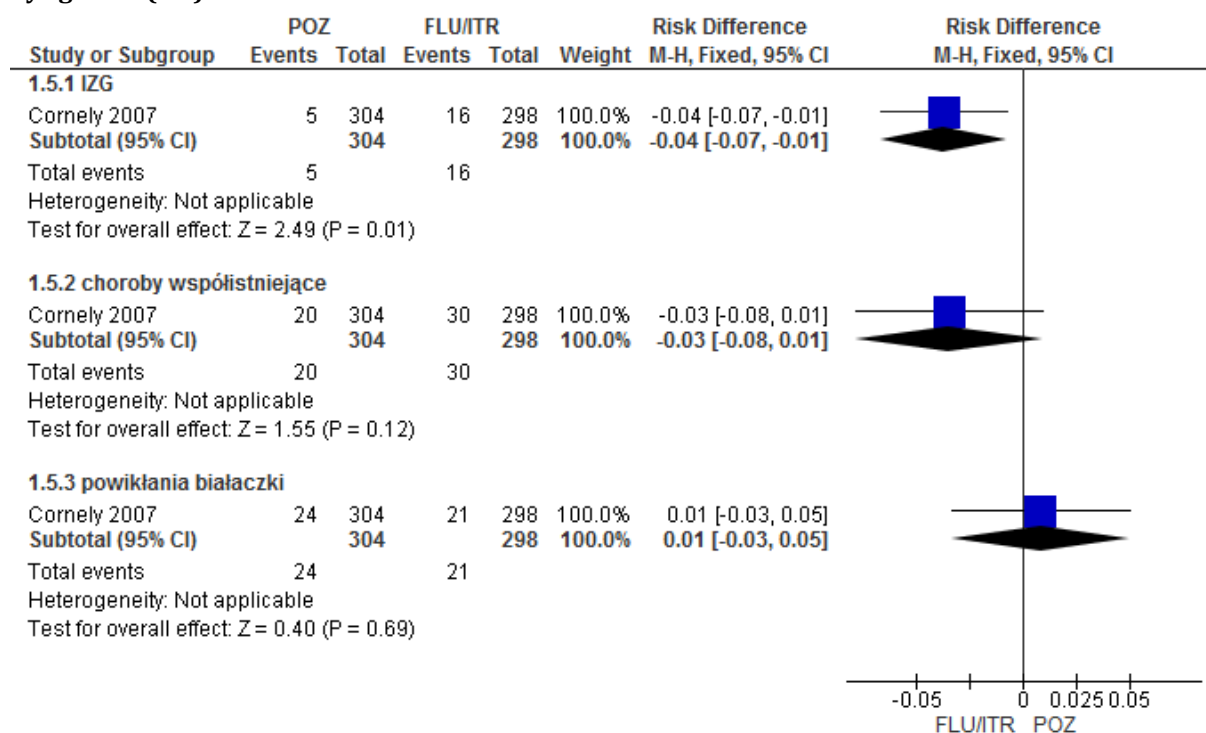
Tab. 35. Ocena skuteczności: POZ vs FLU/ITR. Chorzy z AML lub MDS. Badanie Cornely 2007. Powody zgonów w trakcie badania.

Punkt końcowy	N _i /N _k	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
IZG	304/298	0,31 [0,11, 0,83]	0,02	-0,04 [-0,07, -0,01]	0,01	27 [16; 127]
choroby współistniejące	304/298	0,65 [0,38, 1,12]	ns	-0,03 [-0,08, 0,01]	ns	na
powikłania białaczki	304/298	1,12 [0,64, 1,97]	ns	0,01 [-0,03, 0,05]	ns	na

Ryc. 11. Ocena skuteczności: POZ vs FLU/ITR. Chorzy z AML lub MDS. Badanie Cornely 2007. Powody zgonów (RR).



Ryc. 12. Ocena skuteczności: POZ vs FLU/ITR. Chorzy z AML lub MDS. Badanie Cornely 2007. Powody zgonów (RD).



5.2 Chorzy po przeszczepieniu szpiku

Skuteczność stosowania pozakonazolu w profilaktyce inwazyjnych zakażeń grzybiczych u chorych po przeszczepieniu szpiku w porównaniu

flukonazolu i/lub itrakonazolu

oceniono w oparciu o porównanie


































Ullmann 2007, POZ vs FLU)

Tab. 36. Wyniki oceny skuteczności POZ – chorzy po przeszczepieniu szpiku. Potwierdzone lub prawdopodobne IZG w fazie właściwej badań.

Badanie	Potwierdzone lub prawdopodobne IZG, n (%)	Pleśnie, n (%)				Kandydozy, n (%)				Inne, n (%)
		Inwazyjna aspergiloza łącznie	<i>A. fumigatus</i>	A. - inne	Inne, nie-specyficzne	łącznie	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida</i> - inne	
Ullmann 2007*										
POZ, N=301	16 (5)	7 (2)	2 (1)	5 (2)	2 (1)	4 (1)	1 (0)	0 (0)	3 (1)	5 (2)
FLU, N=299	27 (9)	21 (7)	5 (2)	16 (5)	1 (0)	4 (1)	1 (0)	1 (0)	2 (1)	2 (1)
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Czas do wystąpienia IZG w badaniu Ullmann 2007 był istotnie statystycznie dłuższy w grupie POZ niż FLU (odpowiednio 102 vs 88 dni, p=0,048), jednakże ze względu na brak podania odchylenia standardowego wyników nie analizowano tego punktu końcowego w ramach niniejszej analizy; A. – *Aspergillus*; * w okresie 112 dni; [REDACTED]

Tab. 37. Wyniki oceny skuteczności POZ – chorzy po przeszczepieniu szpiku. Potwierdzone lub prawdopodobne IZG w okresie leczenia.

Badanie	Potwierdzone lub prawdopodobne IZG, n (%)	Pleśnie, n (%)				Kandydozy, n (%)				Inne, n (%)
		Inwazyjna aspergiloza łącznie	<i>A. fumigatus</i>	A. - inne	Inne, nie-specyficzne	łącznie	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida</i> - inne	
Ullmann 2007										
POZ, N=291	7 (2)	3 (1)	0 (0)	3 (1)	1 (0)	1 (0)	0 (0)	1 (0)	1 (0)	3 (1)
FLU, N=288	22 (8)	17 (6)	6 (2)	11 (4)	1 (0)	3 (1)	0 (0)	0 (0)	2 (1)	2 (1)
										
										
										

A. - *Aspergillus*.

Tab. 38. Wyniki oceny skuteczności POZ – chorzy po przeszczepieniu szpiku. Pozostałe punkty końcowe.

Badanie	Stosowanie leków dożylnie, n (%)	Przerwanie leczenia z powodu ZN, n (%)	Zgony, n (%)			Przerwanie leczenia, n (%)
			podczas obserwacji	w okresie 112 dni	w okresie leczenia**	
Ullmann 2007						
POZ, N=301	31 (11), N=291	57 (19)	76 (25)	58 (19)	22 (7)	94 (31)
FLU, N=299	29 (10), N=288	55 (18)	84 (28)	59 (20)	24 (8)	105 (35)

* skumulowana częstość w okresie 180 dni; ** tj. od randomizacji do 7 dni od ostatniej dawki leku.

Tab. 39. Wyniki oceny skuteczności POZ vs FLU – chorzy po przeszczepieniu szpiku c.d. Powody zgonów podczas obserwacji.

Badanie	ZN	IZG*	Progresja choroby podstawowej lub GVHD	Inne
Ullmann 2007				
POZ, N=301	39 (13)	4 (1)	31 (10)	2 (1)
FLU, N=299	37 (12)	12 (4)	33 (11)	2 (1)

* powikłanie zakażenia.

5.2.1 Porównanie bezpośrednie pozakonazolu z azolami

5.2.1.1 Potwierdzone lub prawdopodobne IZG w fazie właściwej badania

Potwierdzone lub prawdopodobne IZG w fazie właściwej badania (112-dniowej) występowały z porównywalną częstością w grupie POZ i w grupie FLU (RR=0,59 [95%CI: 0,32; 1,07], p=0,08; RD=-0,04 [95%CI: -0,08; 0,004], p=0,08, NNT=na). Czas do wystąpienia IZG w badaniu Ullmann 2007 był istotnie statystycznie dłuższy w grupie POZ niż FLU (odpowiednio 102 vs 88 dni, p=0,048).

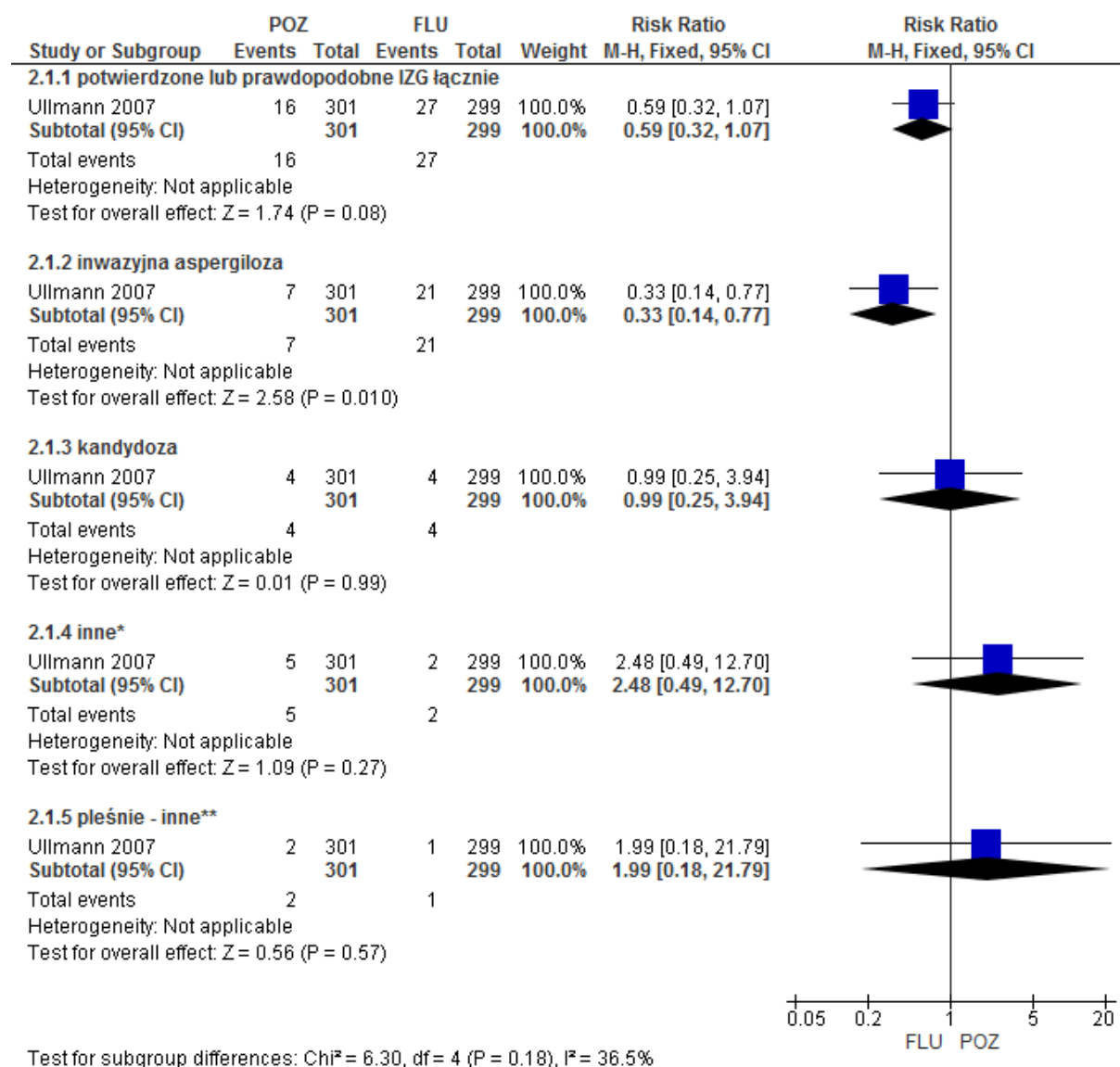
Spośród raportowanych potwierdzonych lub prawdopodobnych IZG w fazie właściwej badania istotnie statystycznie rzadziej w grupie POZ niż FLU raportowano występowanie inwazyjnej aspergilozy (RR=0,33 [95%CI: 0,14; 0,77], p=0,01; RD=-0,05 [95%CI: -0,08; -0,01], p=0,006, NNT_{112 dni}=22 [95%CI: 13; 75]), podczas gdy pozostałe zakażenia grzybicze raportowano z porównywalną częstością w analizowanych grupach (kandydoza: RR=0,99 [95%CI: 0,25; 3,94], p=ns; RD=0,0001 [95%CI: -0,02; 0,02], p=ns, NNT=na; zakażenia *Pseudallescheria boydii*, *Rhizomucor miehei*, *Trichosporon beigelii*, *Scedosporium prolificans*: RR=2,48 [95%CI: 0,49; 12,7], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,01; 0,03], p=ns, NNT=na; pleśnie nieokreślone gdzie indziej: RR=1,99 [95%CI: 0,18; 21,79], p=ns; RD=0,003 [95%CI: -0,01; 0,01], p=ns, NNT=na).

Tab. 40. Ocena skuteczności: POZ vs FLU. Chorzy po przeszczepieniu szpiku. Badanie Ullmann 2007. Potwierdzone lub prawdopodobne IZG w fazie właściwej badania.

Punkt końcowy	N _i /N _k	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
potwierdzone lub prawdopodobne IZG	301/299	0,59 [0,32, 1,07]	0,08	-0,04 [-0,08, 0,004]	0,08	na
inwazyjna aspergiloza	301/299	0,33 [0,14, 0,77]	0,01	-0,05 [-0,08, -0,01]	0,006	22 [13; 75]
kandydoza	301/299	0,99 [0,25, 3,94]	ns	-0,0001 [-0,02, 0,02]	ns	na
inne*	301/299	2,48 [0,49, 12,70]	ns	0,01 [-0,01, 0,03]	ns	na
pleśnie - inne**	301/299	1,99 [0,18, 21,79]	ns	0,003 [-0,01, 0,01]	ns	na

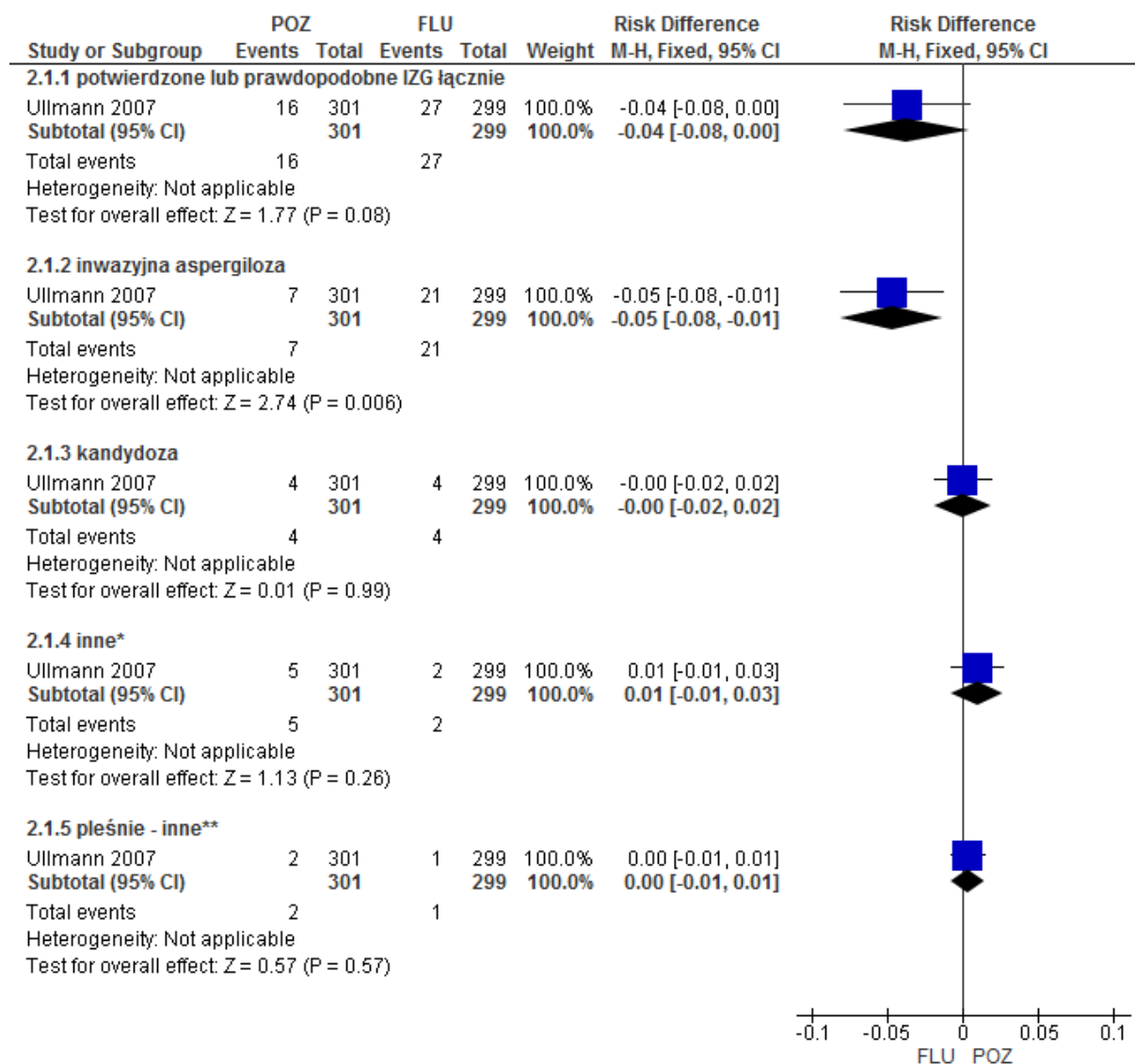
* *Pseudallescheria boydii*, *Rhizomucor miehei*, *Trichosporon beigelii*, *Scedosporium prolificans*; ** pleśnie nieokreślone gdzie indziej.

Ryc. 13. Ocena skuteczności: POZ vs FLU. Chorzy po przeszczepieniu szpiku. Badanie Ullmann 2007. Potwierdzone lub prawdopodobne IZG w fazie właściwej badania (RR).



* *Pseudallescheria boydii*, *Rhizomucor miehei*, *Trichosporon beigeli*, *Scedosporium prolificans*; ** pleśnie nieokreślone gdzie indziej.

Ryc. 14. Ocena skuteczności: POZ vs FLU. Chorzy po przeszczepieniu szpiku. Badanie Ullmann 2007. Potwierdzone lub prawdopodobne IZG w fazie właściwej badania (RD).



* *Pseudallescheria boydii*, *Rhizomucor miehei*, *Trichosporon beigelii*, *Scedosporium prolificans*; ** pleśnie nieokreślone gdzie indziej.

5.2.1.2 Potwierdzone lub prawdopodobne IZG w okresie leczenia

Potwierdzone lub prawdopodobne IZG w okresie leczenia (tj. do 7 dni od podania ostatniej dawki leku)*** występowały istotnie statystycznie rzadziej w grupie POZ niż w grupie FLU (RR=0,31 [95%CI: 0,14; 0,73], p=0,007; RD=-0,05 [95%CI: -0,09; -0,02], p=0,004, NNT_{119 dni}=20 [95%CI: 12; 59]).

*** Leki podawano przez 112 dni (16 tyg.) lub do momentu zdarzenia: IZG, ZN powodującego przerwanie leczenia, zgon, tj. okres leczenia wyniósł maksymalnie 17 tyg. (119 dni).

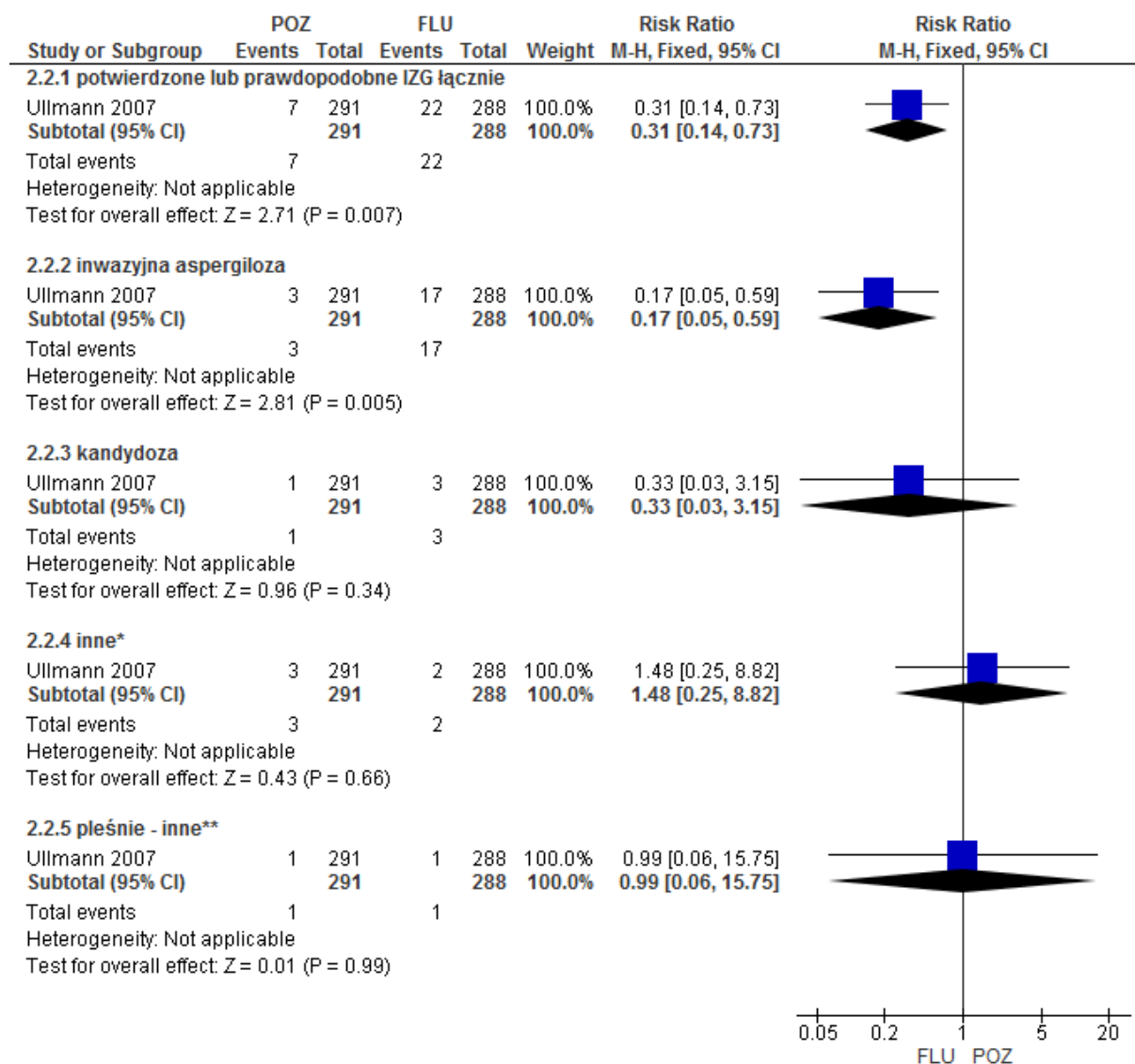
Spośród raportowanych potwierdzonych lub prawdopodobnych IZG w okresie leczenia istotnie statystycznie rzadziej w grupie POZ niż FLU raportowano występowanie inwazyjnej aspergilozy (RR=0,17 [95%CI: 0,05; 0,59], p=0,005; RD=-0,05 [95%CI: -0,08; -0,02], p=0,001, NNT_{119 dni}=21 [95%CI: 13; 53]), podczas gdy pozostałe zakażenia grzybicze raportowano z porównywalną częstością w analizowanych grupach (kandydoza: RR=0,33 [95%CI: 0,03; 3,15], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,02; 0,01], p=ns, NNT=na; zakażenia *Pseudallescheria boydii*, *Rhizomucor miehei*, *Trichosporon beigellii*, *Scedosporium prolificans*: RR=1,48 [95%CI: 0,25; 8,82], p=ns; RD=0,003 [95%CI: -0,01; 0,02], p=ns, NNT=na; pleśnie nieokreślone gdzie indziej: RR=0,99 [95%CI: 0,06; 15,75], p=ns; RD=-0,00004 [95%CI: -0,01; 0,01], p= ns, NNT=na).

Tab. 41. Ocena skuteczności: POZ vs FLU. Chorzy po przeszczepieniu szpiku. Badanie Ullmann 2007. Potwierdzone lub prawdopodobne IZG w okresie leczenia.

Punkt końcowy	N _i /N _k	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
potwierdzone lub prawdopodobne IZG	291/288	0,31 [0,14, 0,73]	0,007	-0,05 [-0,09, -0,02]	0,004	20 [12; 59]
inwazyjna aspergiloza	291/288	0,17 [0,05, 0,59]	0,005	-0,05 [-0,08, -0,02]	0,001	21 [13; 53]
kandydoza	291/288	0,33 [0,03, 3,15]	ns	-0,01 [-0,02, 0,01]	ns	na
inne*	291/288	1,48 [0,25, 8,82]	ns	0,003 [-0,01, 0,02]	ns	na
pleśnie – inne**	291/288	0,99 [0,06, 15,75]	ns	-0,00004 [-0,01, 0,01]	ns	na

* *Pseudallescheria boydii*, *Rhizomucor miehei*, *Trichosporon beigellii*, *Scedosporium prolificans*; ** pleśnie nieokreślone gdzie indziej.

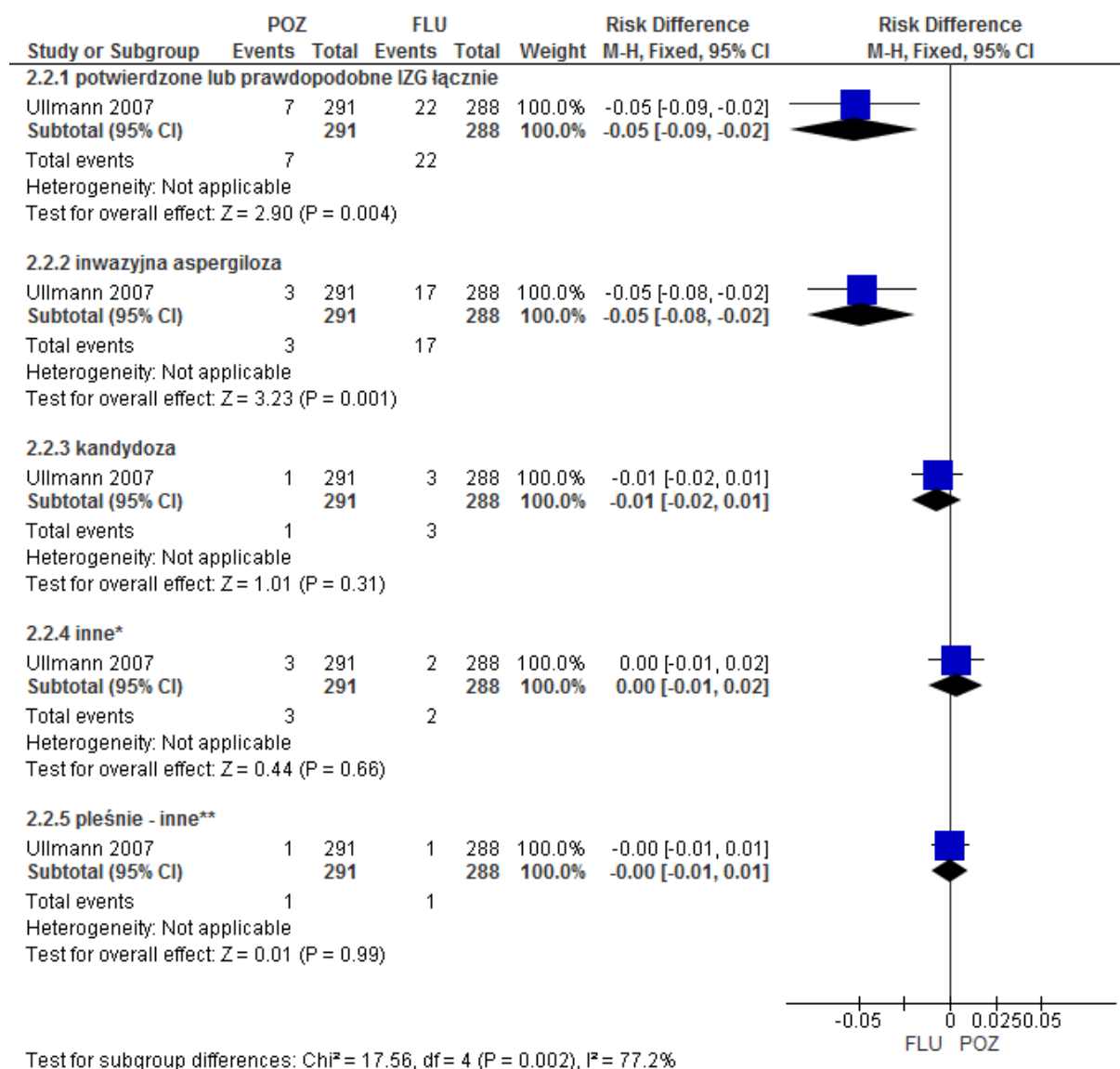
Ryc. 15. Ocena skuteczności: POZ vs FLU. Chorzy po przeszczepieniu szpiku. Badanie Ullmann 2007. Potwierdzone lub prawdopodobne IZG w okresie leczenia (RR).



Test for subgroup differences: Chi² = 4.38, df = 4 (P = 0.36), I² = 8.8%

* *Pseudallescheria boydii*, *Rhizomucor miehei*, *Trichosporon beigeli*, *Scedosporium prolificans*; ** pleśnie nieokreślone gdzie indziej.

Ryc. 16. Ocena skuteczności: POZ vs FLU. Chorzy po przeszczepieniu szpiku. Badanie Ullmann 2007. Potwierdzone lub prawdopodobne IZG w okresie leczenia (RR).



* *Pseudallescheria boydii*, *Rhizomucor miehei*, *Trichosporon beigelii*, *Scedosporium prolificans*; ** pleśnie nieokreślone gdzie indziej.

5.2.1.3 Pozostałe punkty końcowe

W grupie POZ i w grupie FLU częstość stosowania terapii dożylnych była porównywalna (RR=1,06 [95%CI: 0,66; 1,71], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,04; 0,06], p=ns, NNT=na).

Również przerwanie leczenia z powodu ZN oraz przerwanie leczenia w okresie 112 dni było porównywalne w analizowanych grupach (odpowiednio: RR=1,03 [95%CI: 0,74; 1,44], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,06; 0,07], p=ns, NNT=na oraz RR=0,89 [95%CI: 0,71; 1,12], p=ns; RD=-0,04 [95%CI: -0,11; 0,04], p=ns, NNT=na).

Zgony w badaniu Ullmann 2007 raportowano ze zbliżoną częstością w analizowanych grupach, zarówno podczas całego okresu obserwacji, jak i w fazie właściwej badania

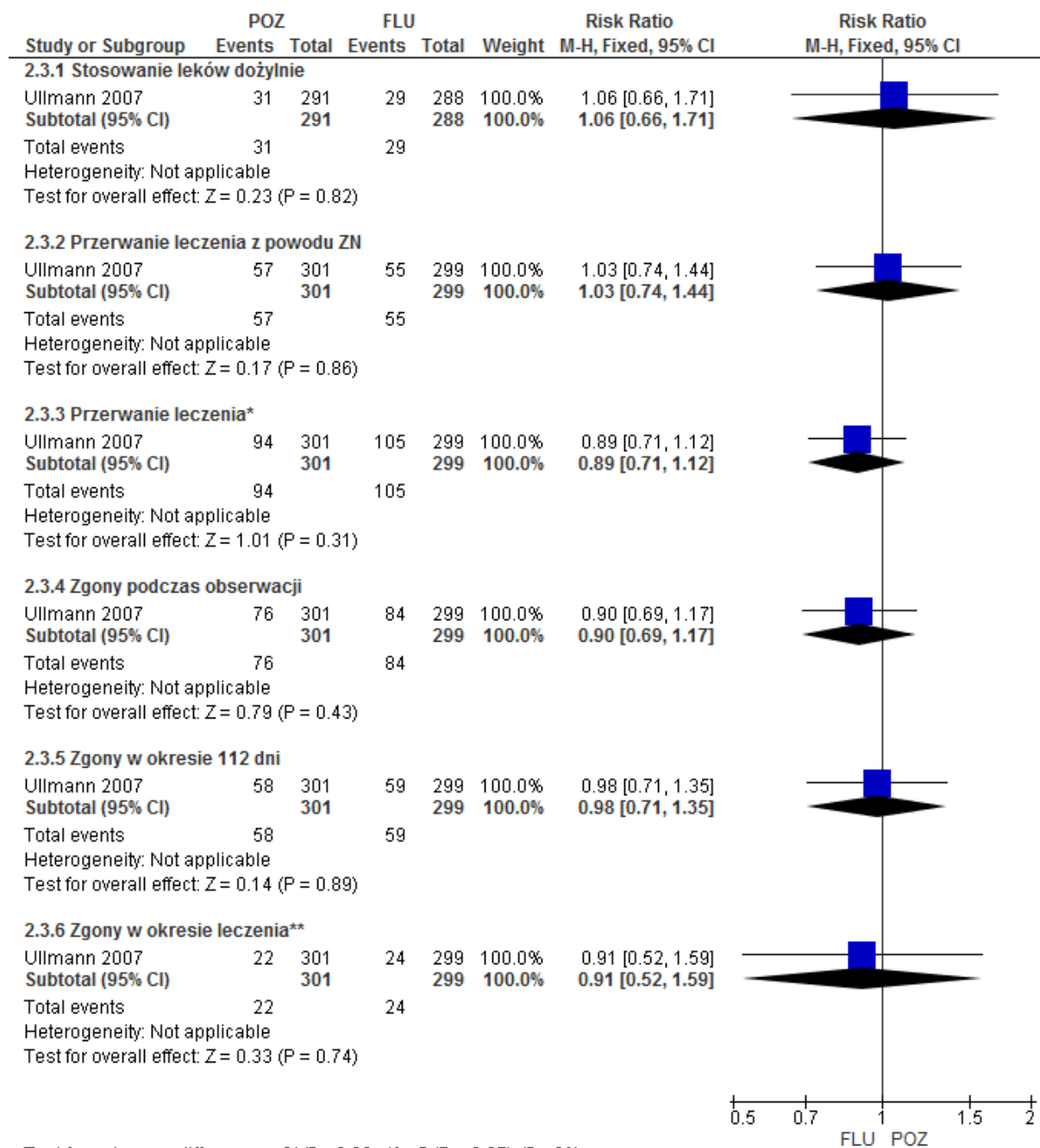
(112 dni) oraz w okresie leczenia (tj. od randomizacji do 7 dni od ostatniej dawki leku) – odpowiednio: RR=0,90 [95%CI: 0,69; 1,17], p=ns; RD=-0,03 [95%CI: -0,1; 0,04], p=ns, NNT=na; RR=0,98 [95%CI: 0,71; 1,35], p=ns; RD=-0,005 [95%CI: -0,07; 0,06], p=ns, NNT=na oraz RR=0,91 [95%CI: 0,52; 1,59], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,05; 0,04], p=ns, NNT=na.

Tab. 42. Ocena skuteczności: POZ vs FLU. Chorzy po przeszczepieniu szpiku. Badanie Ullmann 2007.

Punkt końcowy	N _i /N _k	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
stosowanie leków dożylnie	291/288	1,06 [0,66, 1,71]	ns	0,01 [-0,04, 0,06]	ns	na
przerwanie leczenia z powodu ZN	301/299	1,03 [0,74, 1,44]	ns	0,01 [-0,06, 0,07]	ns	na
przerwanie leczenia*	301/299	0,89 [0,71, 1,12]	ns	-0,04 [-0,11, 0,04]	ns	na
zgony podczas obserwacji	301/299	0,90 [0,69, 1,17]	ns	-0,03 [-0,10, 0,04]	ns	na
zgony w okresie 112 dni	301/299	0,98 [0,71, 1,35]	ns	-0,005 [-0,07, 0,06]	ns	na
zgony w okresie leczenia**	301/299	0,91 [0,52, 1,59]	ns	-0,01 [-0,05, 0,04]	ns	na

* w okresie 112 dni; ** tj. od randomizacji do 7 dni od ostatniej dawki leku.

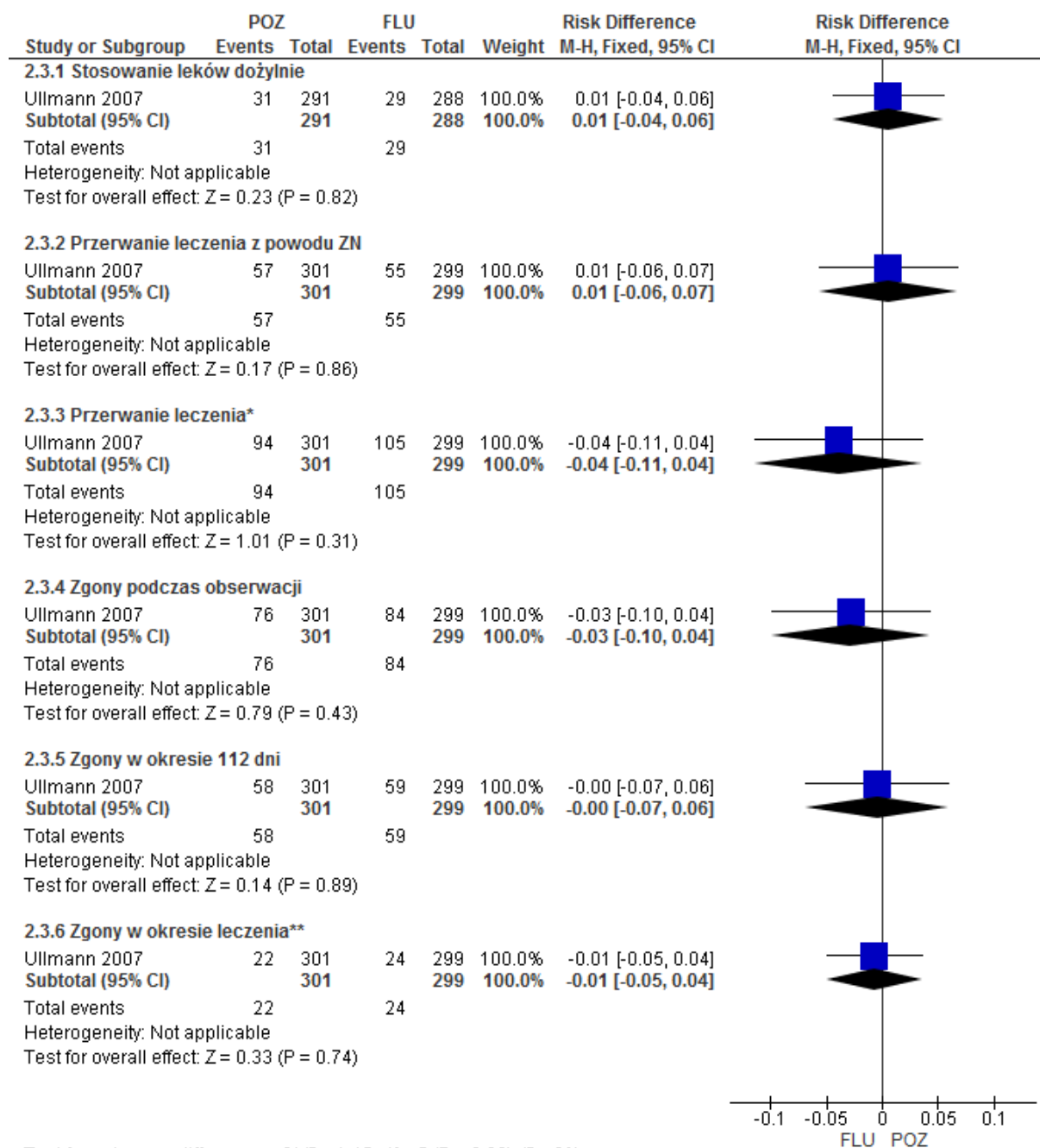
Ryc. 17. Ocena skuteczności: POZ vs FLU. Chorzy po przeszczepieniu szpiku. Badanie Ullmann 2007 (RR).



Test for subgroup differences: Chi² = 0.92, df = 5 (P = 0.97), I² = 0%

* tj. od randomizacji do 7 dni od ostatniej dawki leku.

Ryc. 18. Ocena skuteczności: POZ vs FLU. Chorzy po przeszczepieniu szpiku. Badanie Ullmann 2007 (RD).



Test for subgroup differences: Chi² = 1.45, df = 5 (P = 0.92), I² = 0%

* tj. od randomizacji do 7 dni od ostatniej dawki leku.

5.2.1.3.1 Powody zgonów

Zdarzenia niepożądane były przyczynami zgonów porównywalnymi pod względem częstości raportowania w analizowanych grupach (RR=1,05 [95%CI: 0,69, 1,59], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,05, 0,06], p=ns; NNT=na).

Powikłania IZG były rzadszymi przyczynami zgonów w okresie obserwacji⁺⁺⁺ w grupie POZ niż FLU (RR=0,33 [95%CI: 0,11, 1,02], p=0,053; RD=-0,03 [95%CI: -0,05, -0,001], p=0,04, NNT_{168 dni}=38 [95%CI: 20; 902] - wynik istotny statystycznie w odniesieniu do parametru RD).

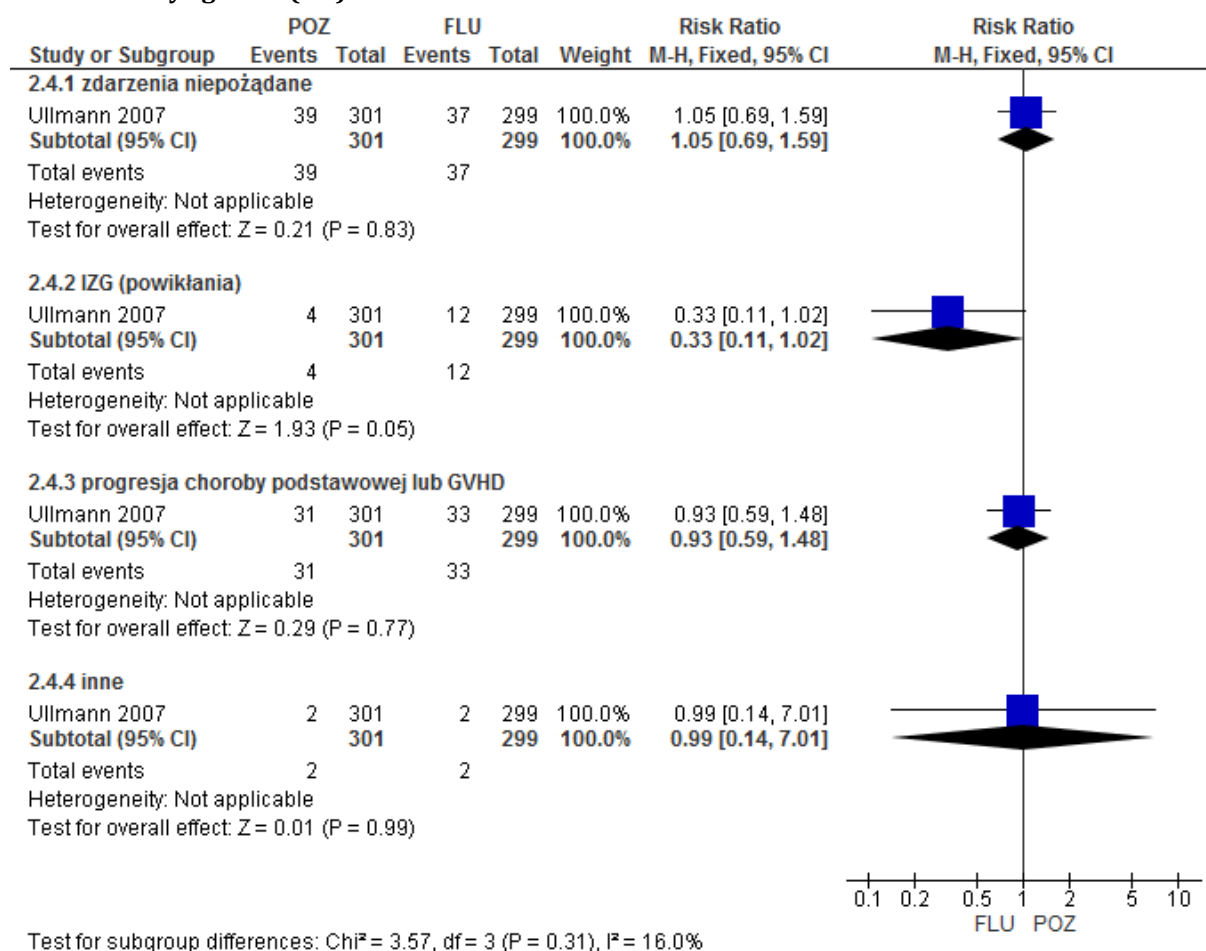
Progresja choroby podstawowej lub GVHD i inne powody były przyczynami zgonów porównywalnymi pod względem częstości raportowania w analizowanych grupach (odpowiednio: RR=0,93 [95%CI: 0,59, 1,48], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,06, 0,04], p=ns, NNT=na oraz RR=0,99 [95%CI: 0,14, 7,01], p=ns; RD=-0,00004 [95%CI: -0,01, 0,01], p=ns; NNT=na).

Tab. 43. Ocena skuteczności: POZ vs FLU. Chorzy po przeszczepieniu szpiku. Badanie Ullmann 2007. Powody zgonów podczas obserwacji.

Punkt końcowy	N _i /N _k	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
zdarzenia niepożądane	301/299	1,05 [0,69, 1,59]	ns	0,01 [-0,05, 0,06]	ns	na
IZG (powikłania)	301/299	0,33 [0,11, 1,02]	0,053	-0,03 [-0,05, -0,001]	0,04	38 [20; 902]
progresja choroby podstawowej lub GVHD	301/299	0,93 [0,59, 1,48]	ns	-0,01 [-0,06, 0,04]	ns	na
inne	301/299	0,99 [0,14, 7,01]	ns	-0,00004 [-0,01, 0,01]	ns	na

⁺⁺⁺ 24 tyg. (168 dni).

Ryc. 19. Ocena skuteczności: POZ vs FLU. Chorzy po przeszczepieniu szpiku. Badanie Ullmann 2007. Powody zgonów (RR).



[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

6 Ocena bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania pozakonazolu w profilaktyce inwazyjnych zakażeń grzybiczych u chorych dorosłych:

- z ostrą białaczką szpikową lub zespołem mielodysplastycznym otrzymujących chemioterapię mogącą powodować długotrwałą neutropenię i u których jest duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych w porównaniu do flukonazolu i/lub itrakonazolu (tj. leków z grupy azoli [REDACTED])
- po przeszczepieniu szpiku, którzy otrzymują duże dawki leków immunosupresyjnych z powodu choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi i u których jest duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych w porównaniu do [REDACTED] flukonazolu i/lub itrakonazolu [REDACTED]

oceniono w oparciu o porównanie bezpośrednie z azolami [REDACTED] (FLU/ITR; badanie Cornely 2007 dla pierwszego wskazania i badanie Ullmann 2007 dla drugiego wskazania) [REDACTED]

Zestawienie działań niepożądanych wskazanych w Charakterystykach Produktów Leczniczych przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego [REDACTED] Pozakonazol (Noxafil®) w profilaktyce inwazyjnych zakażeń grzybiczych u pacjentów z nowotworami hematologicznymi oraz po przeszczepie szpiku kostnego. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, grudzień 2013).

Nie zidentyfikowano raportów i analiz Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (*Food and Drug Administration, FDA*), Europejskiej Agencji Leków (*European Medicines Agency, EMA*) oraz raportów i komunikatów dotyczących działań niepożądanych nadesłanych do Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) w ramach spontanicznego monitorowania bezpieczeństwa dla pozakonazolu.^{38,39,40}

W analizie bezpieczeństwa oceniano następujące punkty końcowe:

- ciężkie ZN (możliwie lub prawdopodobnie) związane z leczeniem łącznie,
- ZN (możliwie lub prawdopodobnie) związane z leczeniem łącznie,
- ciężkie ZN (możliwie lub prawdopodobnie) związane z leczeniem,
- ZN (możliwie lub prawdopodobnie) związane z leczeniem.

Analizowano zdarzenia niepożądane i ciężkie zdarzenia niepożądane występujące z częstością > 3% w grupie, z wyjątkiem populacji chorych po przeszczepieniu szpiku, gdzie

w badaniach podano jedynie występowanie ciężkich ZN powyżej 3 przypadków w grupie.

Poszczególne punkty końcowe oceniano tylko dla badań, w których były raportowane.

Wyniki dla analizowanych punktów końcowych przedstawiono w tabelach i na wykresach *forest plot*. Analizowano wyniki w ramach dostępnych opublikowanych źródeł danych pierwotnych.

W rozdz. 6.1 przedstawiono wyniki dla chorych z AML lub MDS, tj. dla pierwszego analizowanego wskazania, a w rozdz. 6.2 dla chorych po przeszczepieniu szpiku, tj. dla drugiego analizowanego wskazania.

6.1 Chorzy z AML lub MDS

Bezpieczeństwo stosowania pozakonazolu w profilaktyce inwazyjnych zakażeń grzybiczych u chorych z ostrą białaczką szpikową lub zespołem mielodysplastycznym w porównaniu do flukonazolu i/lub itrakonazolu (tj. leków z grupy azoli ██████████) analizowano w oparciu o badanie Cornely 2007 (porównanie bezpośrednie POZ z FLU/ITR).

Najważniejsze wyniki badania przedstawiono w poniższych tabelach.

Zdarzenia niepożądane raportowano w okresie od randomizacji do 30 dni od podania ostatniej dawki leku.^{§§§}

^{§§§} Leki podawano do momentu wyrównania neutropenii, pełnej remisji, infekcji grzybiczej lub do 12. tyg., a zdarzenia niepożądane raportowano w okresie od randomizacji do 30 dni od podania ostatniej dawki leku (tj. maksymalnie 84 + 30 = 114 dni).

Tab. 45. Wyniki oceny bezpieczeństwa POZ vs FLU/ITR – chorzy z AML lub MDS. Ciężkie ZN możliwe lub prawdopodobnie związane z leczeniem >3% w grupie, n (%).

Badanie	ZN łącznie	Trombocytopenia	Gorączka neutropeniczna	Niedokrwistość	Gorączka	Neutropenia	Krwotok z przewodu pokarmowego	Bakteriemia	Hipotensja
Cornely 2007									
POZ, N=304	159 (52)	46 (15)	29 (10)	25 (8)	23 (8)	22 (7)	8 (3)	16 (5)	10 (3)
FLU/ITR, N=298	175 (59)	52 (17)	36 (12)	15 (5)	31 (10)	23 (8)	3 (1)	22 (7)	21 (7)

Tab. 46. Wyniki oceny bezpieczeństwa POZ vs FLU/ITR – chorzy z AML lub MDS. Ciężkie ZN możliwe lub prawdopodobnie związane z leczeniem >3% w grupie c.d., n (%).

Badanie	Posocznica	Wstrząs septyczny	Zaostrzenia AML	Krwotok z dróg rodnych	Białaczka	Niewydolność oddechowa	Obrzęk płuc	Leukopenia	Zapalenie płuc	Hipoksja
Cornely 2007										
POZ, N=304	15 (5)	14 (5)	11 (4)	4 (3)	8 (3)	8 (3)	7 (2)	6 (2)	6 (2)	4 (1)
FLU/ITR, N=298	25 (8)	17 (6)	12 (4)	1 (1)	3 (1)	18 (6)	8 (3)	8 (3)	14 (5)	8 (3)

Tab. 47. Wyniki oceny bezpieczeństwa POZ vs FLU/ITR – chorzy z AML lub MDS. ZN możliwe lub prawdopodobnie związane z leczeniem >3% w grupie, n (%).

Badanie	ZN łącznie	Nudności	Biegunka	Wymioty	Wydłużenie QT/QTc	Ból brzucha	Hipokalemia	Wysypka	Bilirubinemia
Cornely 2007									
POZ, N=304	102 (34)	22 (7)	20 (7)	14 (5)	12 (4)	9 (3)	9 (3)	9 (3)	7 (2)
FLU/ITR, N=298	101 (34)	25 (8)	21 (7)	20 (7)	9 (3)	9 (3)	6 (2)	11 (4)	8 (3)

6.1.1 Porównanie bezpośrednie pozakonazolu z azolami

6.1.1.1 Ciężkie zdarzenia niepożądane możliwie lub prawdopodobnie związane z leczeniem >3% w grupie

Ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie możliwie lub prawdopodobnie związane z leczeniem (>3% w grupie) raportowano ze zbliżoną częstością w grupie leczonych POZ i w grupie leczonych FLU/ITR (RR=0,89 [95%CI: 0,77, 1,03], p=ns; RD=-0,06 [95%CI: -0,14, 0,02], p=ns, NNH=na).

Istotnie statystycznie rzadziej w grupie POZ niż FLU/ITR raportowano występowanie hipotensji i niewydolności oddechowej (odpowiednio: RR=0,47 [95%CI: 0,22; 0,97], p=0,04; RD=-0,04 [95%CI: -0,07; -0,002], p=0,04, NNH=na oraz RR=0,44 [95%CI: 0,19; 0,99], p=0,046; RD=-0,03 [95%CI: -0,07; -0,002], p=0,04, NNH=na).

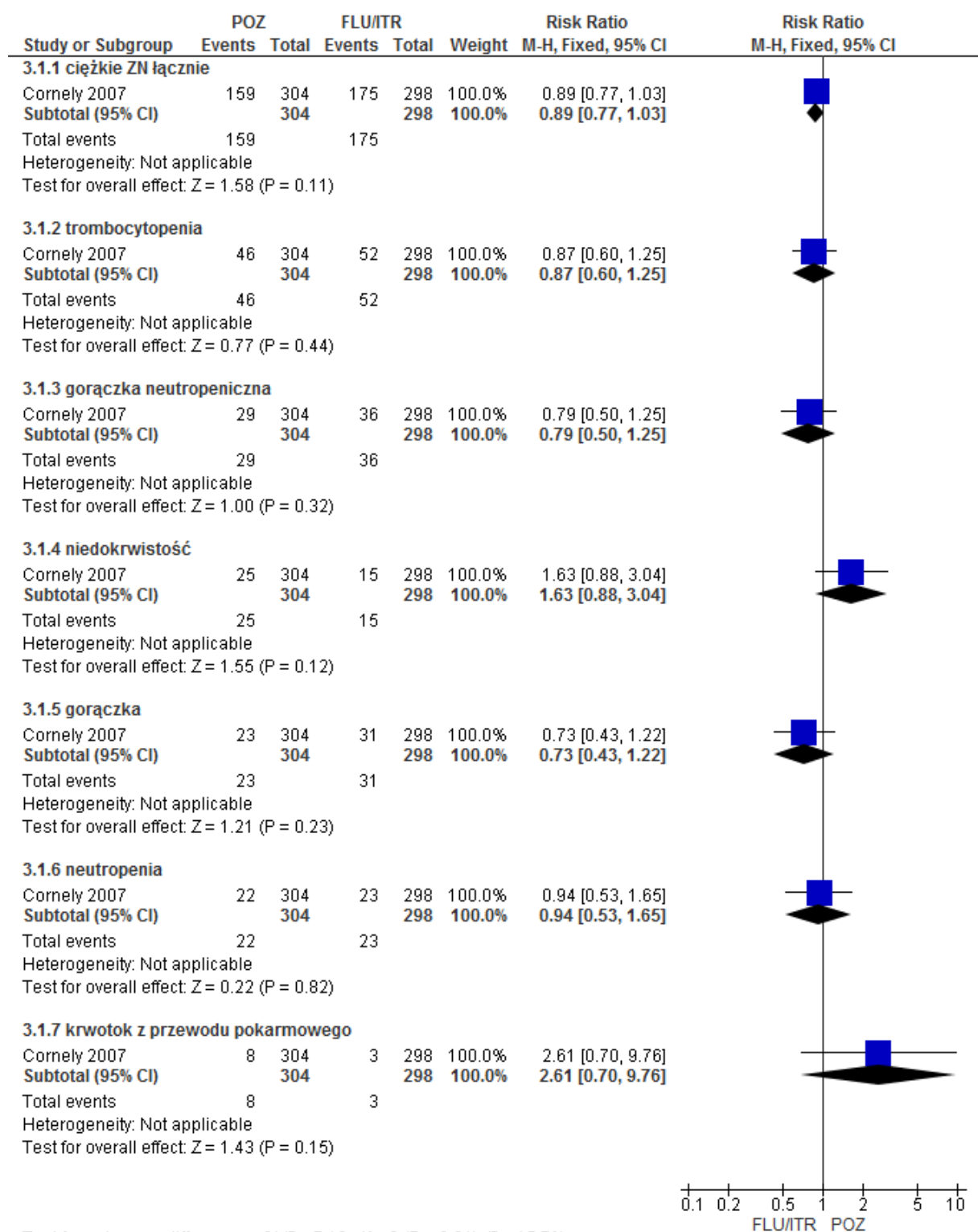
Posocznicę i zapalenie płuc również obserwowano rzadziej w grupie POZ niż FLU/ITR, ale nie wykazano istotności statystycznej wyników (odpowiednio: RR=0,59 [95%CI: 0,32, 1,09], p=0,09; RD=-0,03 [95%CI: -0,07, 0,01], p=0,09, NNH=na oraz RR=0,42 [95%CI: 0,16; 1,08], p=0,07; RD=-0,03 [95%CI: -0,06; 0,001], p=0,06, NNH=na).

Pozostałe ciężkie ZN możliwie lub prawdopodobnie związane z leczeniem >3% w grupie raportowano ze zbliżoną częstością w analizowanych grupach (patrz tabela poniżej).

Tab. 48. Ocena bezpieczeństwa: POZ vs FLU/ITR. Chorzy z AML lub MDS. Badanie Cornely 2007. Ciężkie ZN możliwe lub prawdopodobnie związane z leczeniem >3% w grupie.

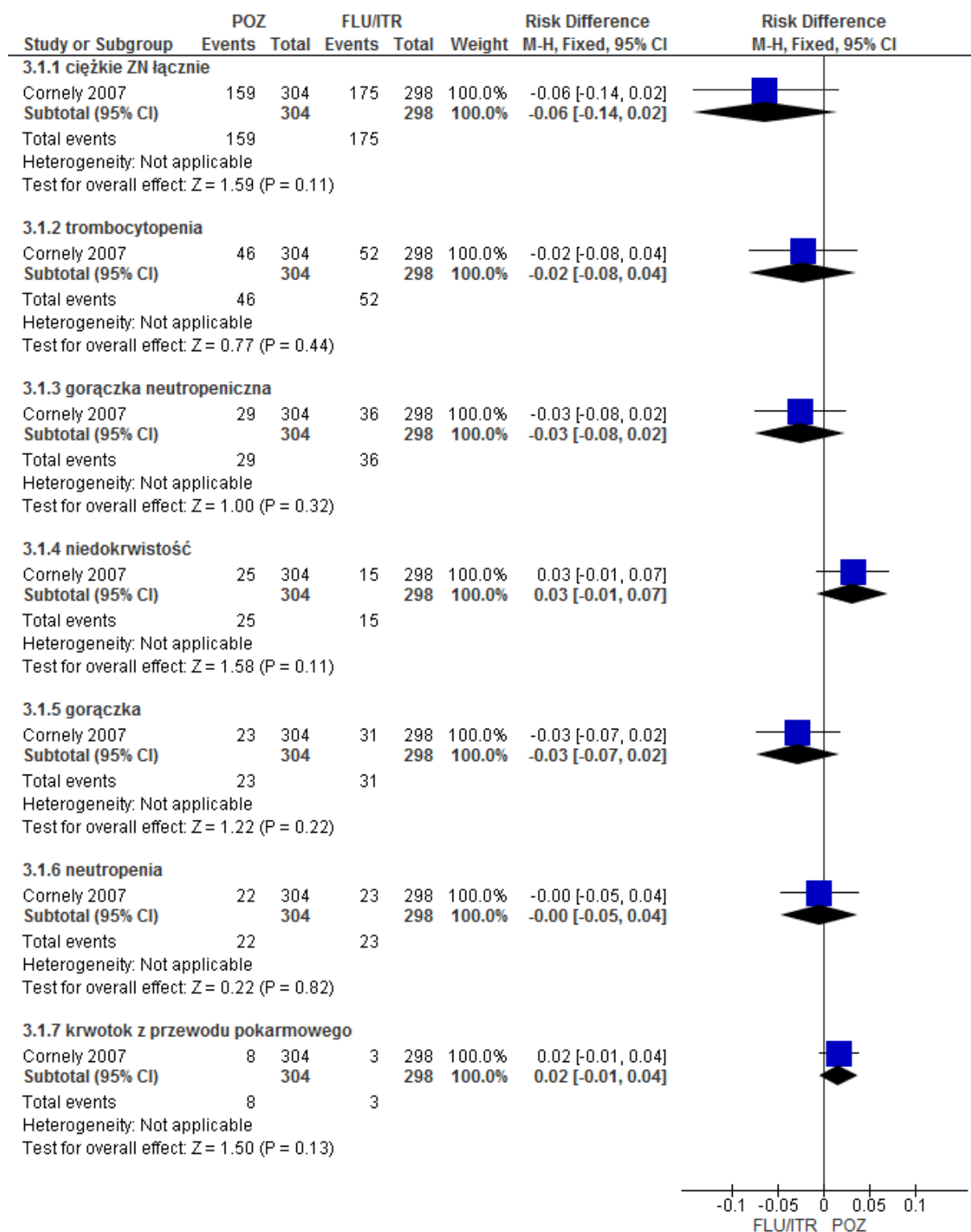
Punkt końcowy	N _i /N _k	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
ciężkie ZN łącznie	304/298	0,89 [0,77, 1,03]	ns	-0,06 [-0,14, 0,02]	ns	na
trombocytopenia	304/298	0,87 [0,60, 1,25]	ns	-0,02 [-0,08, 0,04]	ns	na
gorączka neutropeniczna	304/298	0,79 [0,50, 1,25]	ns	-0,03 [-0,08, 0,02]	ns	na
niedokrwistość	304/298	1,63 [0,88, 3,04]	ns	0,03 [-0,01, 0,07]	ns	na
gorączka	304/298	0,73 [0,43, 1,22]	ns	-0,03 [-0,07, 0,02]	ns	na
neutropenia	304/298	0,94 [0,53, 1,65]	ns	-0,005 [-0,05, 0,04]	ns	na
krwotok z przewodu pokarmowego	304/298	2,61 [0,70, 9,76]	ns	0,02 [-0,01, 0,04]	ns	na
bakteriemia	304/298	0,71 [0,38, 1,33]	ns	-0,02 [-0,06, 0,02]	ns	na
hipotensja	304/298	0,47 [0,22, 0,97]	0,04	-0,04 [-0,07, -0,002]	0,04	na
posocznica	304/298	0,59 [0,32, 1,09]	0,09	-0,03 [-0,07, 0,01]	0,09	na
wstrząs septyczny	304/298	0,81 [0,41, 1,61]	ns	-0,01 [-0,05, 0,02]	ns	na
zaostrzenia AML	304/298	0,90 [0,40, 2,00]	ns	-0,004 [-0,03, 0,03]	ns	na
krwotok z dróg rodnych	146/138	3,78 [0,43, 33,41]	ns	0,02 [-0,01, 0,05]	ns	na
białaczka	304/298	2,61 [0,70, 9,76]	ns	0,02 [-0,01, 0,04]	ns	na
niewydolność oddechowa	304/298	0,44 [0,19, 0,99]	0,046	-0,03 [-0,07, -0,002]	0,04	na
obrzęk płuc	304/298	0,86 [0,32, 2,34]	ns	-0,004 [-0,03, 0,02]	ns	na
leukopenia	304/298	0,74 [0,26, 2,09]	ns	-0,01 [-0,03, 0,02]	ns	na
zapalenie płuc	304/298	0,42 [0,16, 1,08]	0,07	-0,03 [-0,06, 0,001]	0,06	na
hipoksja	304/298	0,49 [0,15, 1,61]	ns	-0,01 [-0,04, 0,01]	ns	na

Ryc. 21. Ocena bezpieczeństwa: POZ vs FLU/ITR. Chorzy z AML lub MDS. Badanie Cornely 2007. Ciężkie ZN możliwe lub prawdopodobnie związane z leczeniem >3% w grupie (RR).

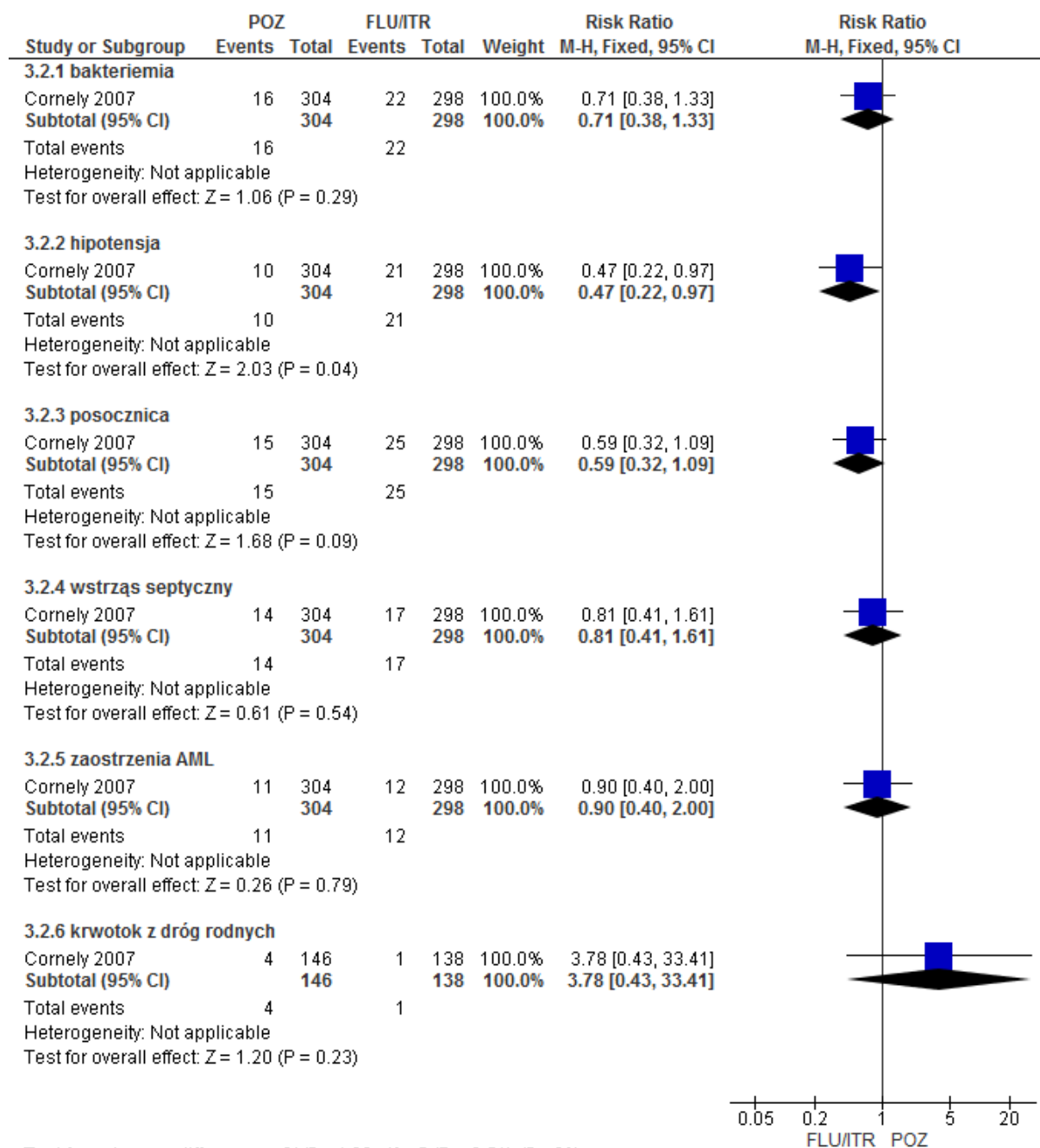


Test for subgroup differences: Chi² = 7.12, df = 6 (P = 0.31), I² = 15.7%

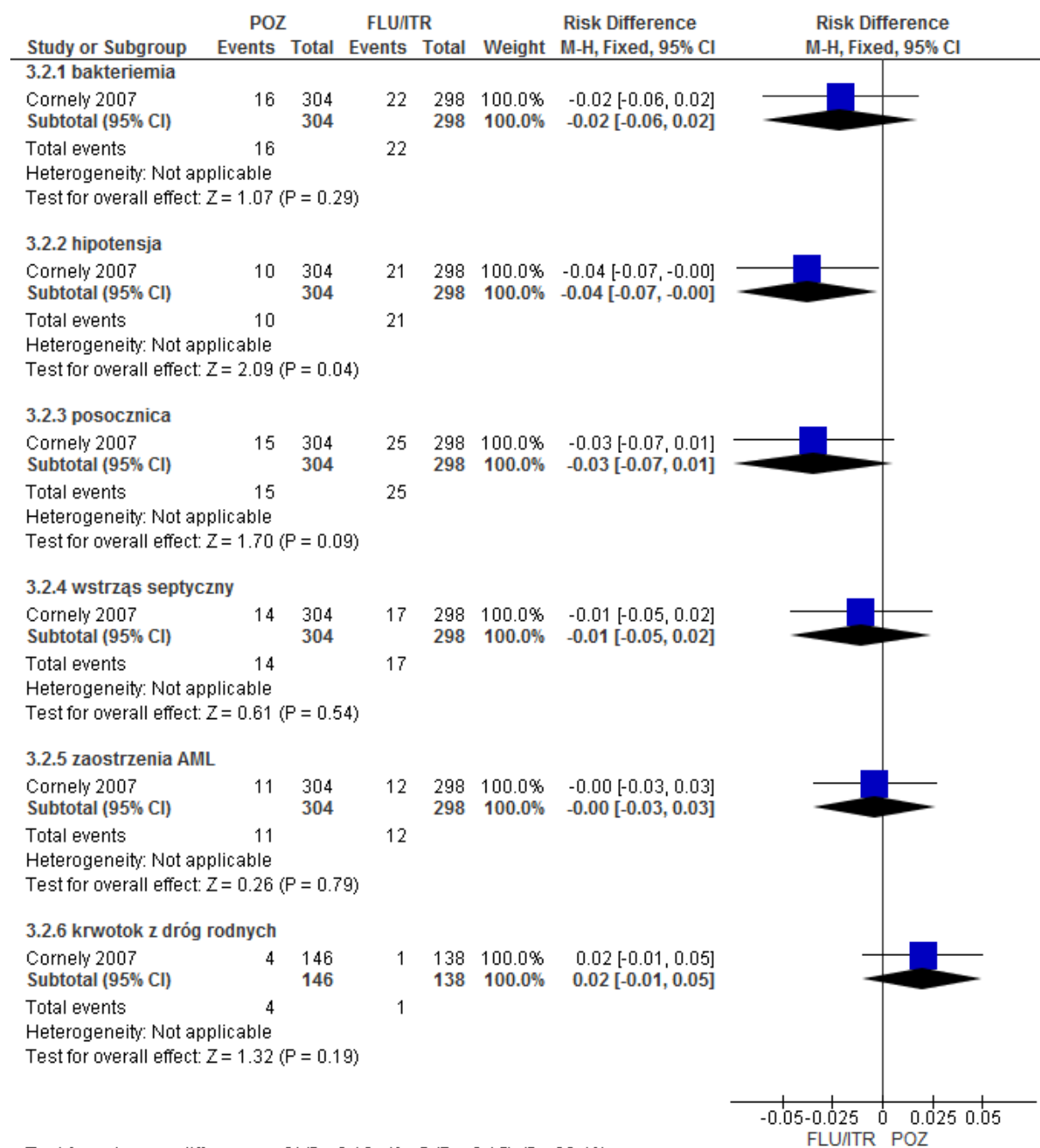
Ryc. 22. Ocena bezpieczeństwa: POZ vs FLU/ITR. Chorzy z AML lub MDS. Badanie Cornely 2007. Ciężkie ZN możliwe lub prawdopodobnie związane z leczeniem >3% w grupie (RD).



Ryc. 23. Ocena bezpieczeństwa: POZ vs FLU/ITR. Chorzy z AML lub MDS. Badanie Cornely 2007. Ciężkie ZN możliwie lub prawdopodobnie związane z leczeniem >3% w grupie c.d. (RR).

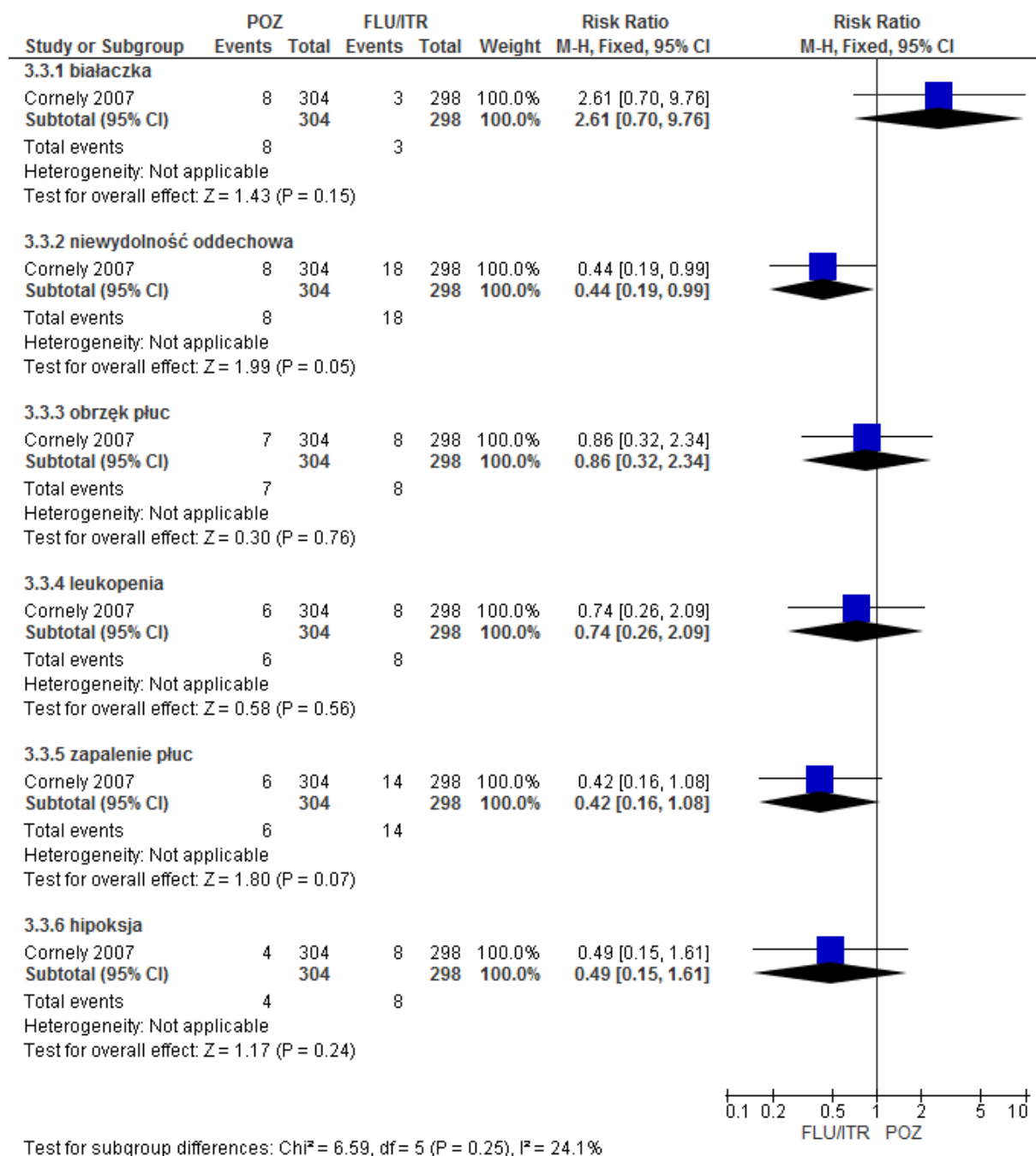


Ryc. 24. Ocena bezpieczeństwa: POZ vs FLU/ITR. Chorzy z AML lub MDS. Badanie Cornely 2007. Ciężkie ZN możliwe lub prawdopodobnie związane z leczeniem >3% w grupie c.d. (RD).

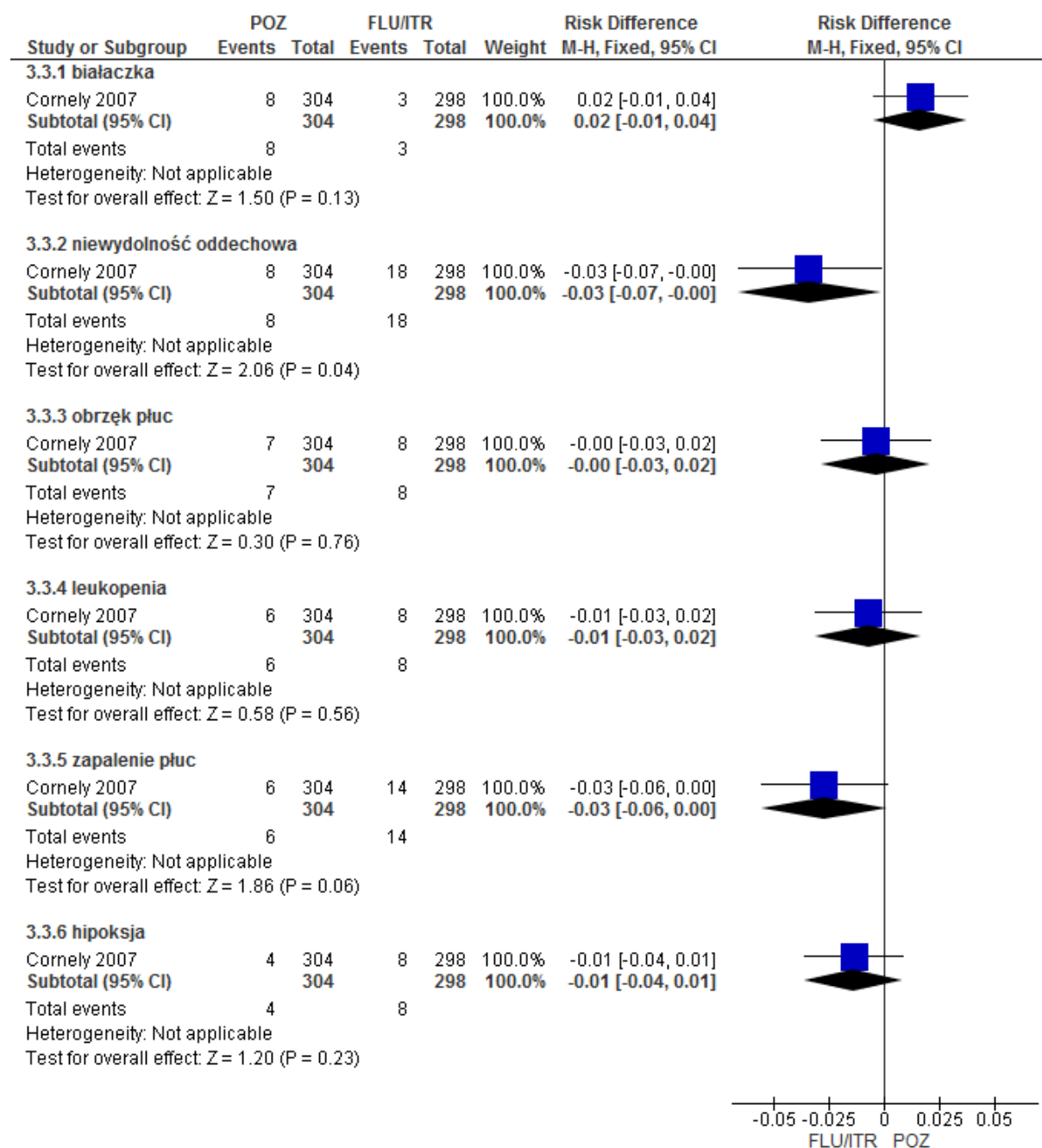


Test for subgroup differences: Chi² = 8.12, df = 5 (P = 0.15), I² = 38.4%

Ryc. 25. Ocena bezpieczeństwa: POZ vs FLU/ITR. Chorzy z AML lub MDS. Badanie Cornely 2007. Ciężkie ZN możliwie lub prawdopodobnie związane z leczeniem >3% w grupie c.d. (RR).



Ryc. 26. Ocena bezpieczeństwa: POZ vs FLU/ITR. Chorzy z AML lub MDS. Badanie Cornely 2007. Ciężkie ZN możliwe lub prawdopodobnie związane z leczeniem >3% w grupie c.d. (RD).



Test for subgroup differences: Chi² = 9.56, df = 5 (P = 0.09), I² = 47.7%

6.1.1.2 Zdarzenia niepożądane możliwe lub prawdopodobnie związane z leczeniem >3% w grupie

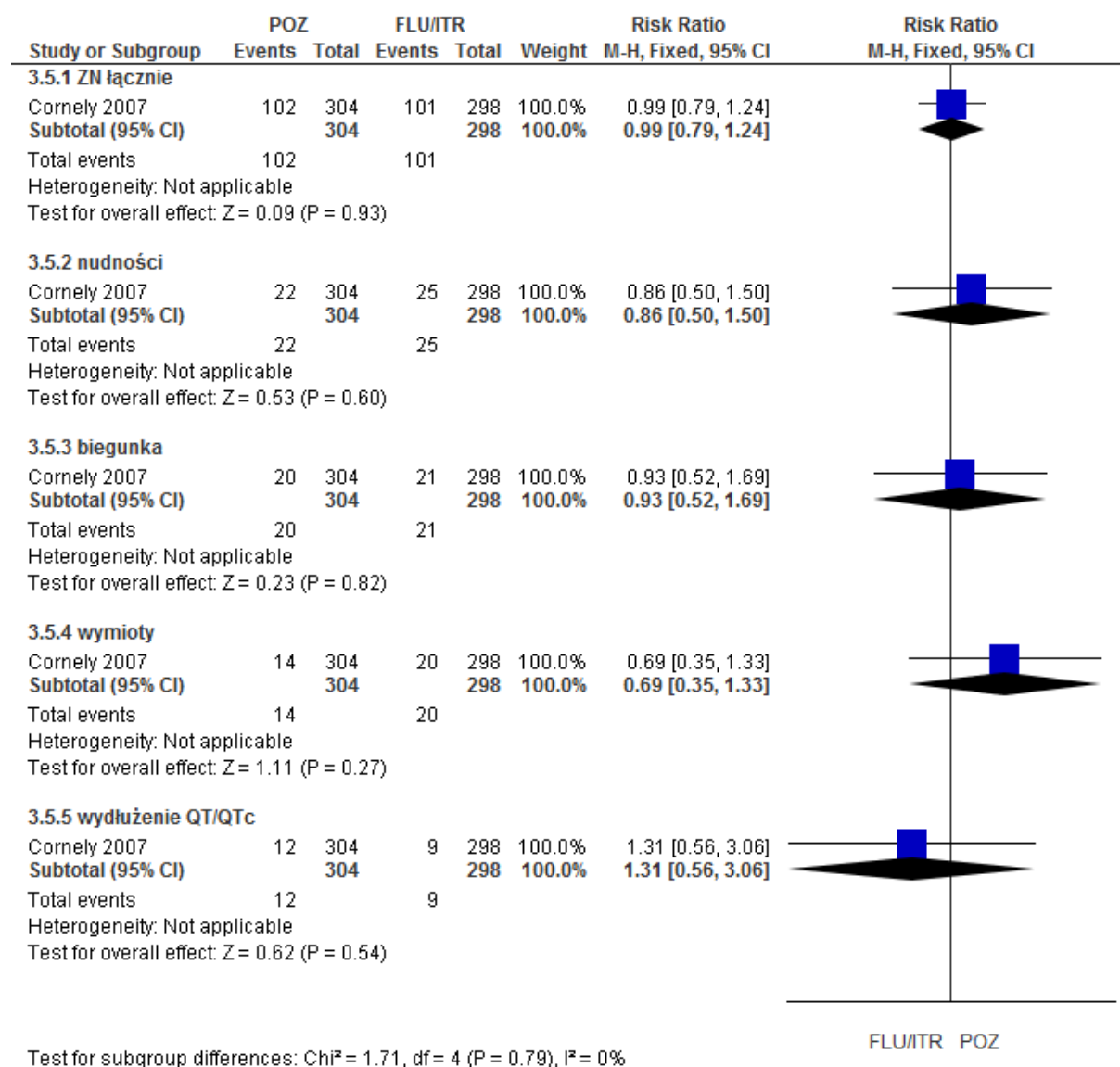
Zdarzenia niepożądane łącznie (niezależnie od stopnia ciężkości) możliwe lub prawdopodobnie związane z leczeniem (>3% w grupie) raportowano ze zbliżoną częstością w grupie leczonych POZ i w grupie leczonych FLU/ITR (RR=0,99 [95%CI: 0,79; 1,24], p=ns; RD=-0,003 [95%CI: -0,08; 0,07], p=ns, NNH=na).

Zaburzenia przewodzenia pokarmowego (nudności, biegunkę i wymioty), a także pozostałe ZN możliwe lub prawdopodobnie związane z leczeniem >3% w grupie raportowano ze zbliżoną częstością w analizowanych grupach (patrz tabela poniżej).

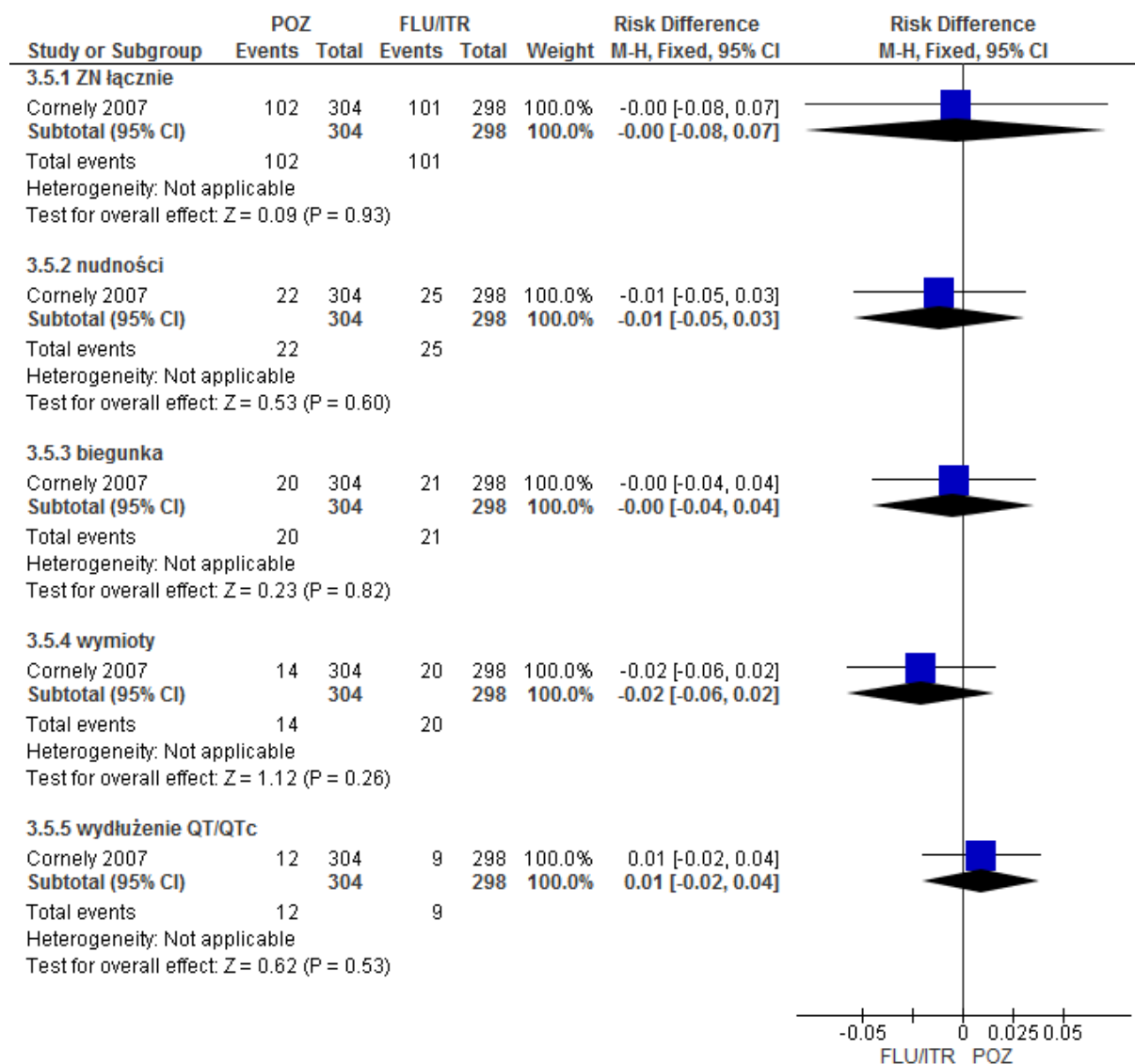
Tab. 49. Ocena bezpieczeństwa: POZ vs FLU/ITR. Chorzy z AML lub MDS. Badanie Cornely 2007. ZN możliwe lub prawdopodobnie związane z leczeniem >3% w grupie.

Punkt końcowy	N _i /N _k	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
ZN łącznie	304/298	0,99 [0,79, 1,24]	ns	-0,003 [-0,08, 0,07]	ns	na
nudności	304/298	0,86 [0,50, 1,50]	ns	-0,01 [-0,05, 0,03]	ns	na
biegunka	304/298	0,93 [0,52, 1,69]	ns	-0,005 [-0,04, 0,04]	ns	na
wymioty	304/298	0,69 [0,35, 1,33]	ns	-0,02 [-0,06, 0,02]	ns	na
wydłużenie QT/QTc	304/298	1,31 [0,56, 3,06]	ns	0,01 [-0,02, 0,04]	ns	na
ból brzucha	304/298	0,98 [0,39, 2,44]	ns	-0,001 [-0,03, 0,03]	ns	na
hipokalemia	304/298	1,47 [0,53, 4,08]	ns	0,01 [-0,02, 0,03]	ns	na
wysypka	304/298	0,80 [0,34, 1,91]	ns	-0,01 [-0,04, 0,02]	ns	na
bilirubinemia	304/298	0,86 [0,32, 2,34]	ns	-0,004 [-0,03, 0,02]	ns	na

Ryc. 27. Ocena bezpieczeństwa: POZ vs FLU/ITR. Chorzy z AML lub MDS. Badanie Cornely 2007. ZN możliwie lub prawdopodobnie związane z leczeniem >3% w grupie (RR).

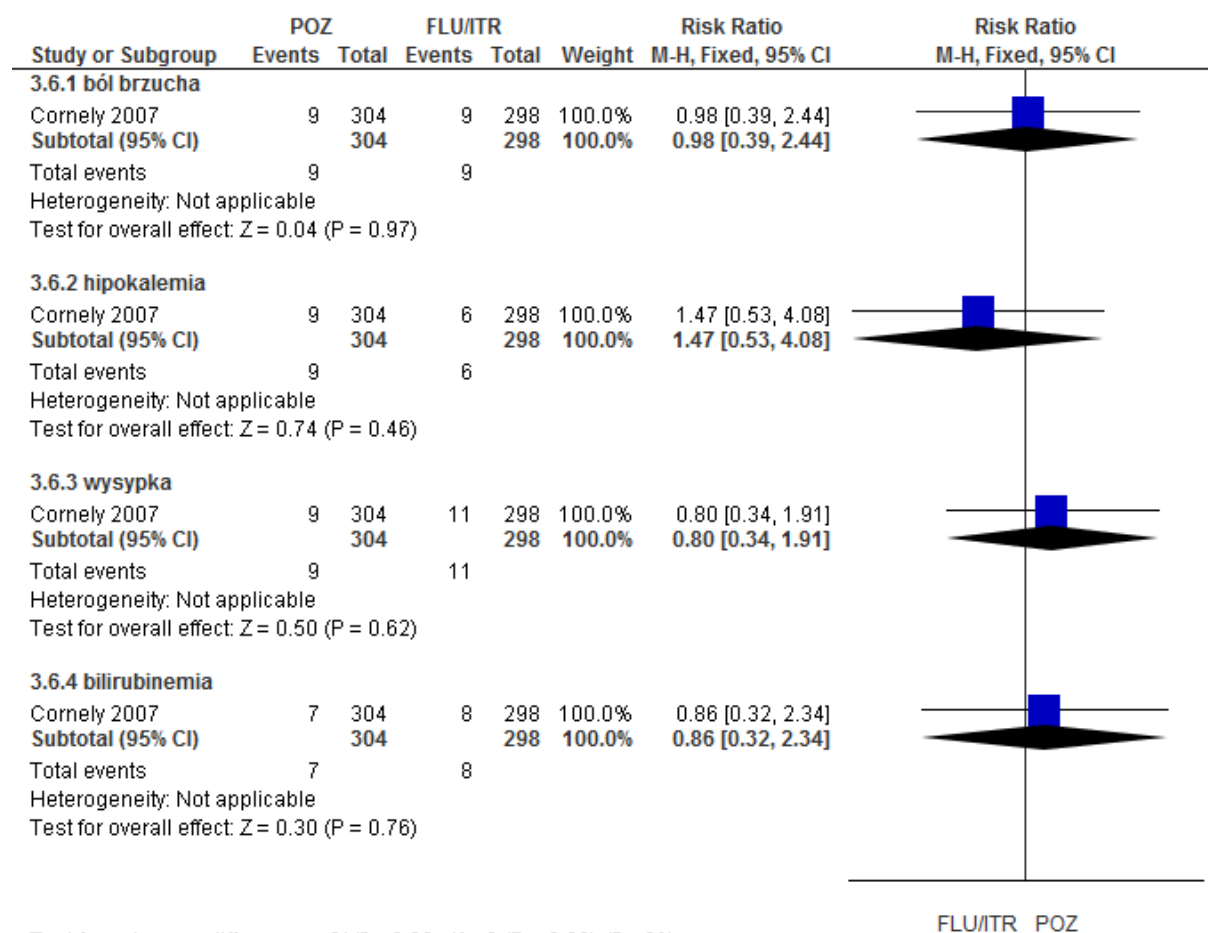


Ryc. 28. Ocena bezpieczeństwa: POZ vs FLU/ITR. Chorzy z AML lub MDS. Badanie Cornely 2007. ZN możliwie lub prawdopodobnie związane z leczeniem >3% w grupie (RD).

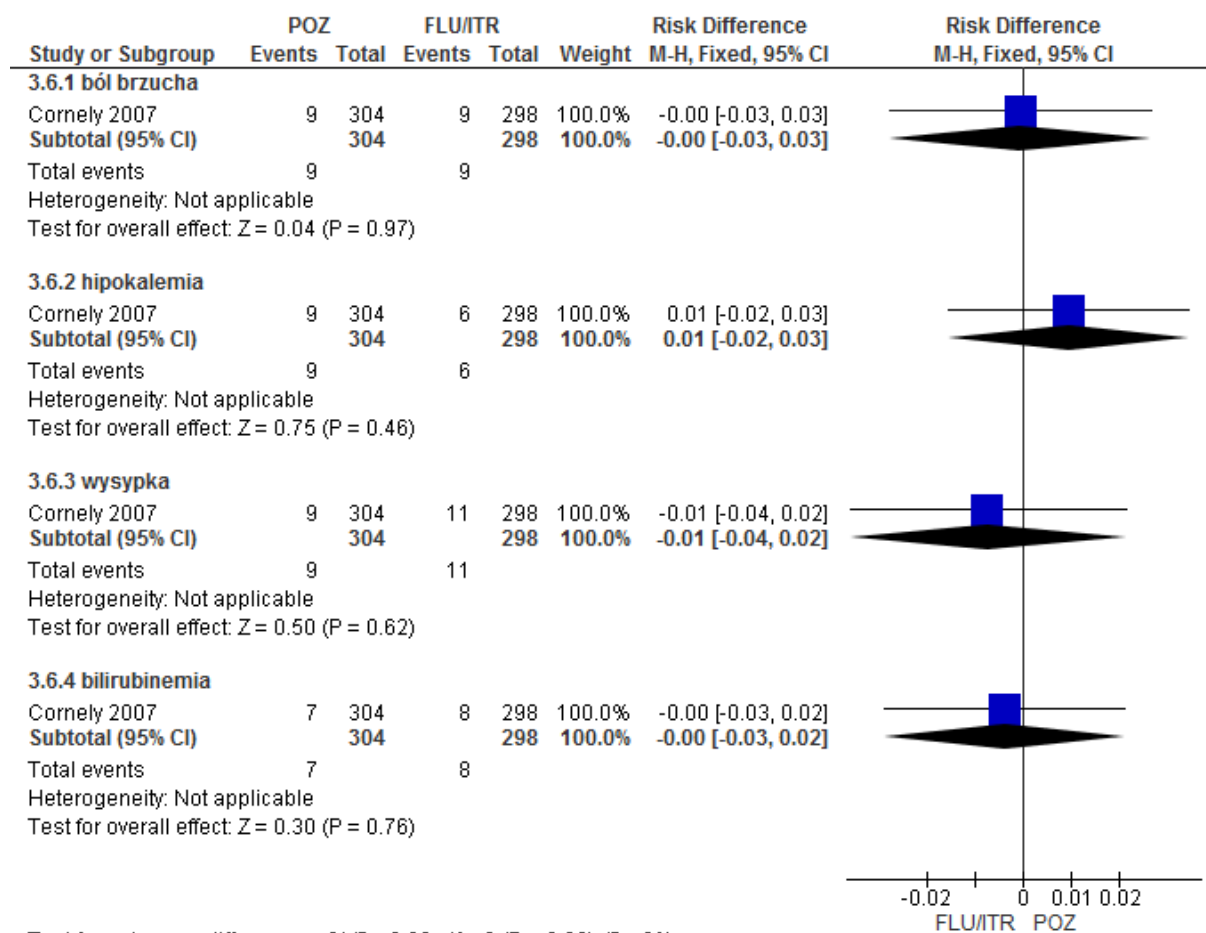


Test for subgroup differences: Chi² = 1.73, df = 4 (P = 0.79), I² = 0%

Ryc. 29. Ocena bezpieczeństwa: POZ vs FLU/ITR. Chorzy z AML lub MDS. Badanie Cornely 2007. ZN możliwie lub prawdopodobnie związane z leczeniem >3% w grupie c.d. (RR).



Ryc. 30. Ocena bezpieczeństwa: POZ vs FLU/ITR. Chorzy z AML lub MDS. Badanie Cornely 2007. ZN możliwie lub prawdopodobnie związane z leczeniem >3% w grupie c.d. (RD).



Test for subgroup differences: Chi² = 0.90, df = 3 (P = 0.83), I² = 0%

6.2 Chorzy po przeszczepieniu szpiku

Bezpieczeństwo stosowania pozakonazolu w profilaktyce inwazyjnych zakażeń grzybiczych u chorych po przeszczepieniu szpiku w porównaniu do [REDACTED] flukonazolu i/lub itrakonazolu [REDACTED] oceniono w oparciu o porównanie bezpośrednie z azolami [REDACTED] (badanie Ullmann 2007, POZ vs FLU) [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wyniki oceny bezpieczeństwa zebrano w poniższych tabelach. [REDACTED]

[REDACTED]

Zdarzenia niepożądane raportowano w okresie 24 tyg. (168 dni) w badaniu Ullmann 2007.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



















Nie porównywano zaburzeń wątroby ze względu na sposób raportowania w analizowanych badaniach – w badaniu Ullmann 2007 nie przedstawiono łącznej liczby chorych z takimi zaburzeniami (jeden pacjent może mieć kilka różnych zaburzeń), [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tab. 50. Wyniki oceny bezpieczeństwa POZ – chorzy po przeszczepieniu szpiku. Ciężkie ZN związane z leczeniem >3 przypadków w grupie, n (%).

Badanie	Ciężkie ZN łącznie	Podwyższony poziom enzymów wątrobowych	Podwyższony poziom GGT	Uszkodzenie komórek wątroby	Bilirubinemia	Zaburzona czynność wątroby	Wymioty	Nudności
Ullmann 2007								
POZ, N=301	40 (13)	6 (2)	5 (2)	4 (1)	3 (1)	0 (0)	4 (1)	4 (1)
FLU, N=299	29 (10)	1 (0)	2 (1)	0 (0)	3 (1)	3 (1)	1 (0)	0 (0)
								
								

GGT - gamma-glutamylotranspeptydaza (γ -glutamylotranspeptydaza).

Tab. 51. Wyniki oceny bezpieczeństwa POZ – chorzy po przeszczepieniu szpiku. ZN związane z leczeniem >3% w grupie, n (%).

Badanie	ZN łącz- nie	Ból głowy	Zaburzenia przewodu pokarmowego			Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				
			biegunka	nudności	wymioty	biliru- bine- mia	podwyższony poziom GGT	podwyższony poziom enzymów wątrobowych	podwyższony poziom ASPAT	podwyższony poziom ALAT
Ullmann 2007										
POZ, N=301	107 (36)	3 (1)	8 (3)	22 (7)	13 (4)	8 (3)	9 (3)	8 (3)	8 (3)	9 (3)
FLU, N=299	115 (38)	8 (3)	12 (4)	28 (9)	15 (5)	5 (2)	7 (2)	7 (2)	3 (1)	4 (1)

ASPAT – aminotransferaza asparaginianowa; ALAT – aminotransferaza alaninowa.

Tab. 52. Wyniki oceny bezpieczeństwa POZ – chorzy po przeszczepieniu szpiku. ZN związane z leczeniem >3% w grupie – zaburzenia widzenia, n (%).

Ullmann 2007	Widzenie niewyraźne				
POZ, N=301	3 (1)				
FLU, N=299	5 (2)				

6.2.1 Porównanie bezpośrednie pozakonazolu z azolami

6.2.1.1 Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem powyżej 3 przypadków w grupie

Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (powyżej 3 przypadków w grupie) łącznie raportowano ze zbliżoną częstością w grupie leczonych POZ i w grupie leczonych FLU: RR=1,37 [95%CI: 0,87; 2,15], p=ns; RD=0,04 [95%CI: -0,02; 0,09], p=ns, NNH=na.

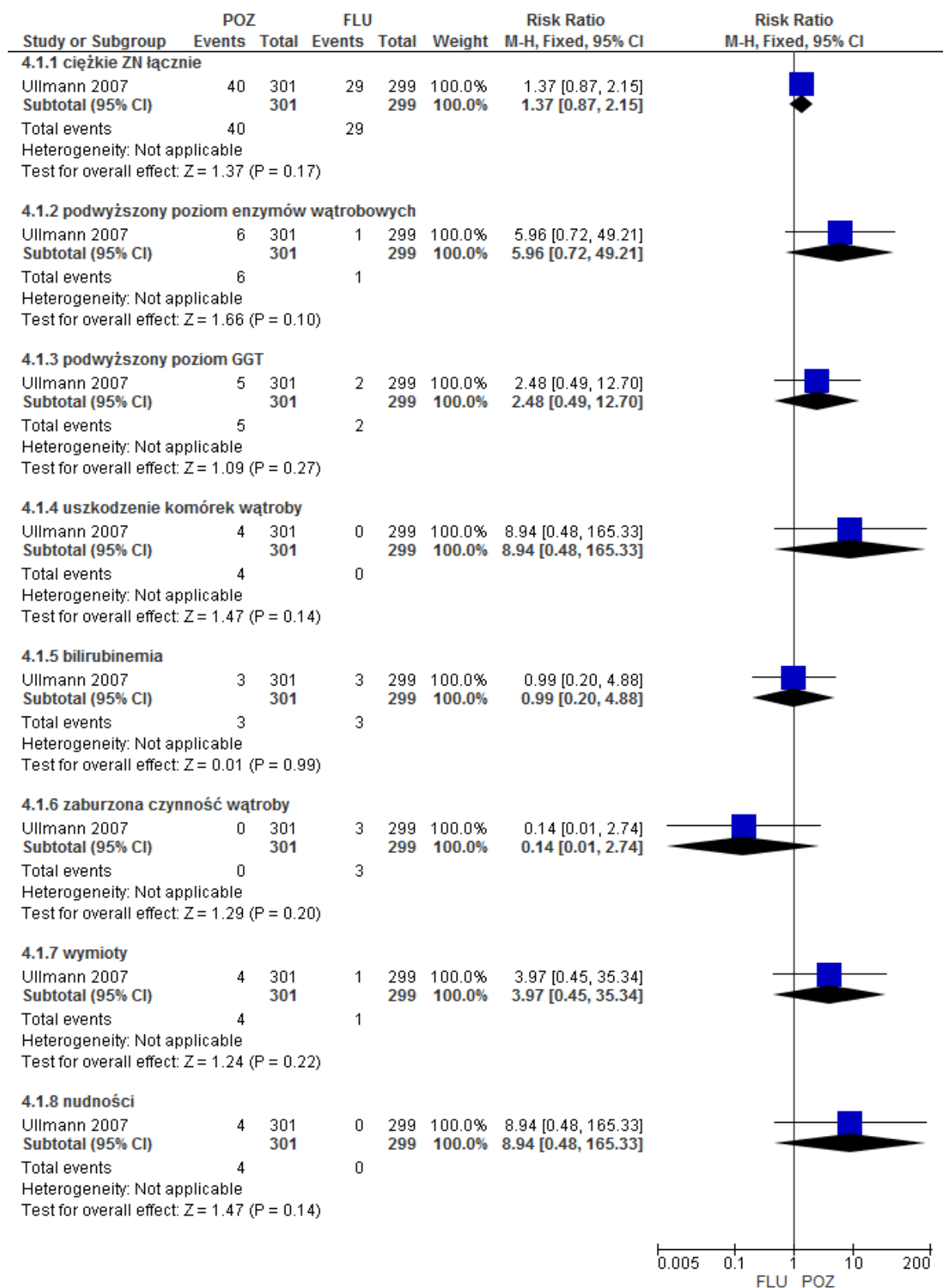
Podwyższony poziom enzymów wątrobowych, uszkodzenie komórek wątroby oraz nudności obserwowano częściej w grupie POZ niż FLU, ale wyniki były istotne statystycznie jedynie w odniesieniu do parametru RD (odpowiednio: RR=5,96 [95%CI: 0,72; 49,21], p=ns; RD=0,02 [95%CI: -0,001; 0,03], p=0,06, NNH=na; RR=8,94 [95%CI: 0,48; 165,34], p=0,14; RD=0,01 [95%CI: -0,001; 0,03], p=0,07, NNH=na oraz RR=8,94 [95%CI: 0,48; 165,34], p=0,14; RD=0,01 [95%CI: -0,001; 0,03], p=0,07, NNH=na).

Pozostałe ciężkie ZN związane z leczeniem powyżej 3 przypadków w grupie raportowano ze zbliżoną częstością w analizowanych grupach (patrz tabela poniżej).

Tab. 53. Ocena bezpieczeństwa: POZ vs FLU. Chorzy po przeszczepieniu szpiku. Badanie Ullmann 2007. Ciężkie ZN związane z leczeniem >3 przypadków w grupie.

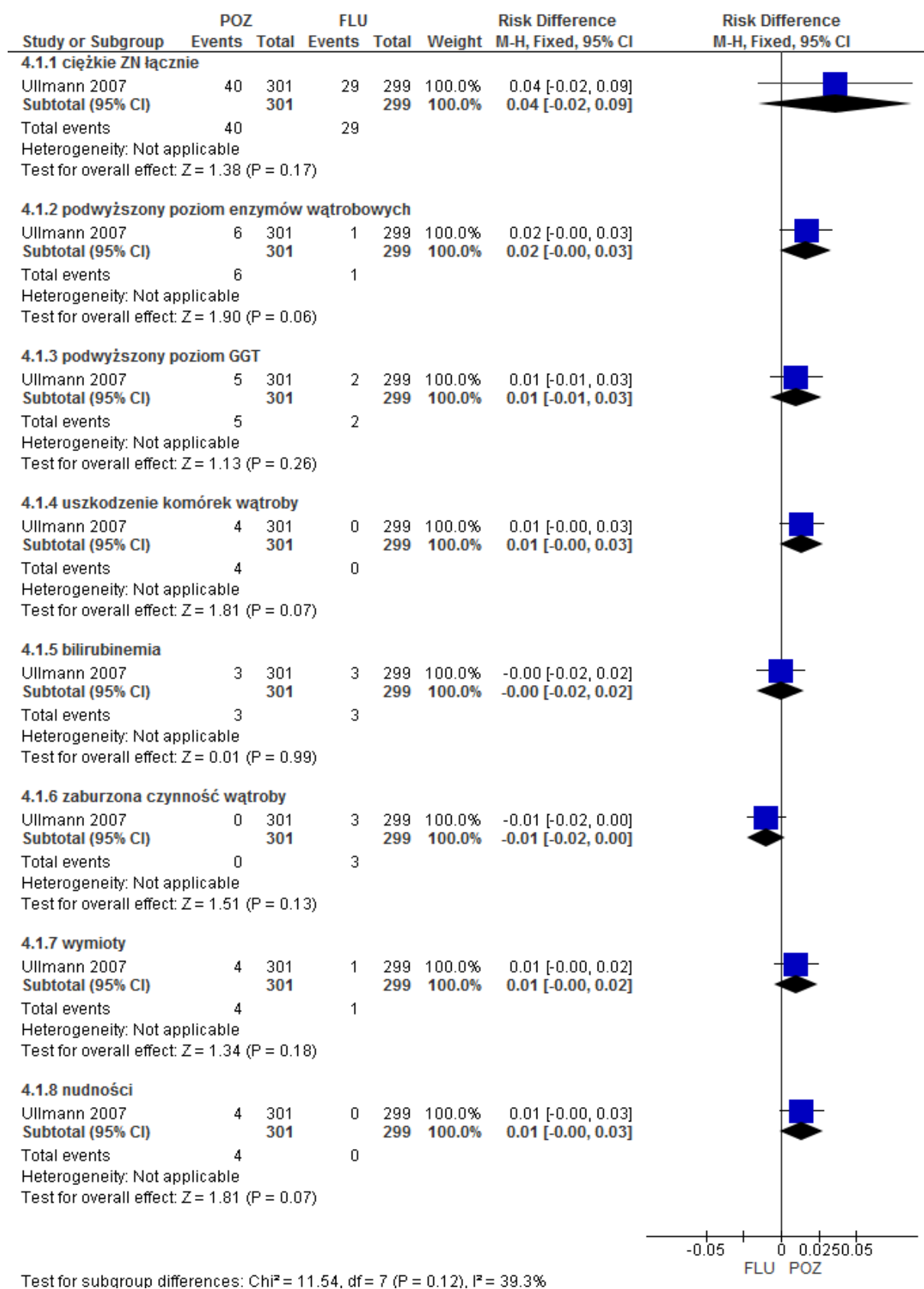
Punkt końcowy	N _i /N _k	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
ciężkie ZN łącznie	301/299	1,37 [0,87, 2,15]	ns	0,04 [-0,02, 0,09]	ns	na
podwyższony poziom enzymów wątrobowych	301/299	5,96 [0,72, 49,21]	ns	0,02 [-0,001, 0,03]	0,06	na
podwyższony poziom GGT	301/299	2,48 [0,49, 12,70]	ns	0,01 [-0,01, 0,03]	ns	na
uszkodzenie komórek wątroby	301/299	8,94 [0,48, 165,33]	ns	0,01 [-0,001, 0,03]	0,07	na
bilirubinemia	301/299	0,99 [0,20, 4,88]	ns	-0,0001 [-0,02, 0,02]	ns	na
zaburzona czynność wątroby	301/299	0,14 [0,01, 2,74]	ns	-0,01 [-0,02, 0,003]	ns	na
wymioty	301/299	3,97 [0,45, 35,34]	ns	0,01 [-0,005, 0,02]	ns	na
nudności	301/299	8,94 [0,48, 165,33]	ns	0,01 [-0,001, 0,03]	0,07	na

Ryc. 31. Ocena bezpieczeństwa: POZ vs FLU. Chorzy po przeszczepieniu szpiku. Badanie Ullmann 2007. Ciężkie ZN związane z leczeniem >3 przypadków w grupie (RR).



Test for subgroup differences: Chi² = 8.46, df = 7 (P = 0.29), I² = 17.3%

Ryc. 32. Ocena bezpieczeństwa: POZ vs FLU. Chorzy po przeszczepieniu szpiku. Badanie Ullmann 2007. Ciężkie ZN związane z leczeniem >3 przypadków w grupie (RD).



6.2.1.2 Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem >3% w grupie

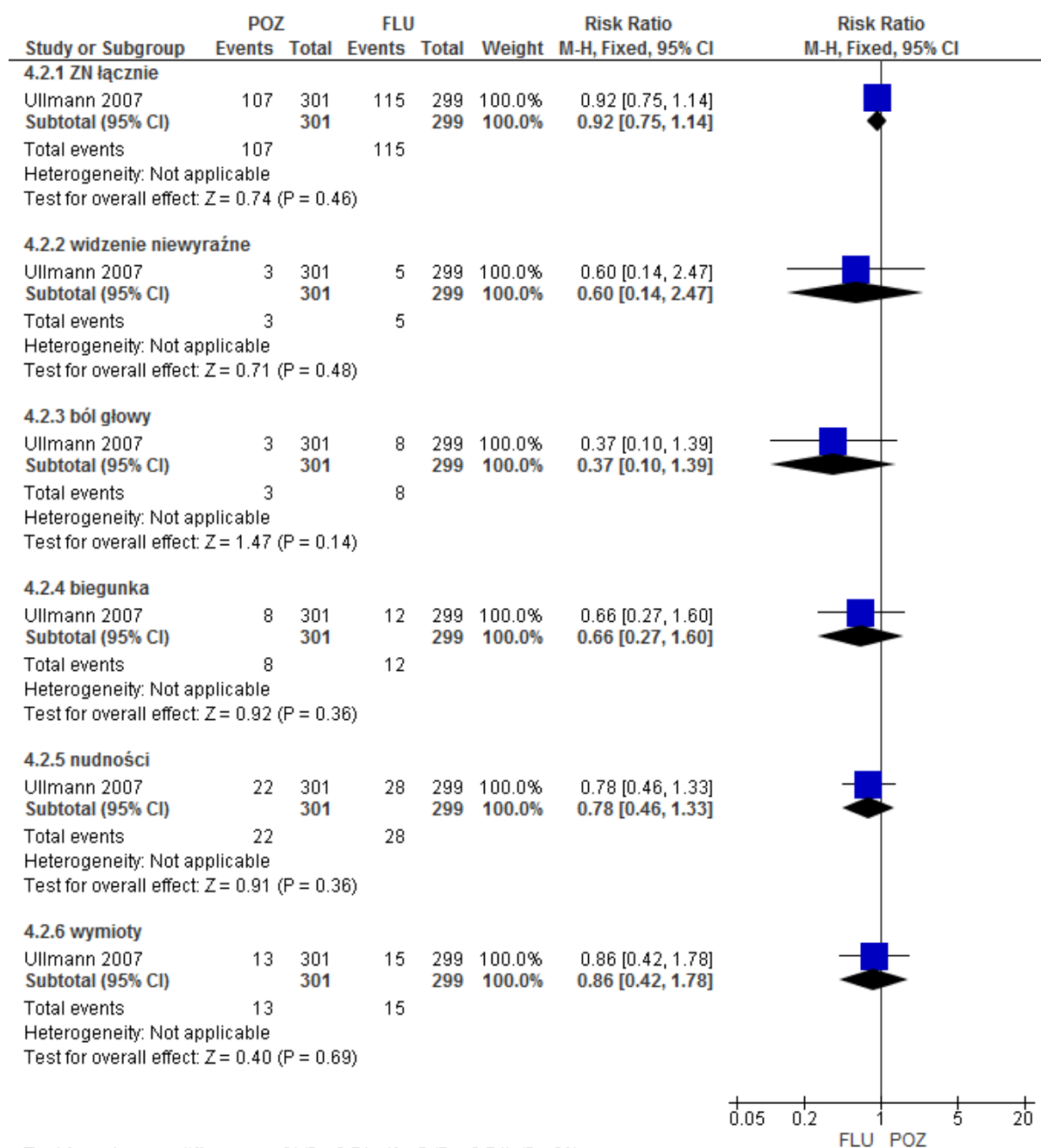
Zdarzenia niepożądane (niezależnie od stopnia ciężkości) związane z leczeniem (>3% w grupie) łącznie raportowano ze zbliżoną częstością w grupie leczonych POZ i w grupie leczonych FLU: RR=0,92 [95%CI: 0,75; 1,14], p=ns; RD=-0,03 [95%CI: -0,11; 0,05], p=ns, NNH=na.

Zaburzenia przewodu pokarmowego (nudności, biegunkę i wymioty), a także pozostałe ZN związane z leczeniem >3% w grupie raportowano ze zbliżoną częstością w analizowanych grupach (patrz tabela poniżej).

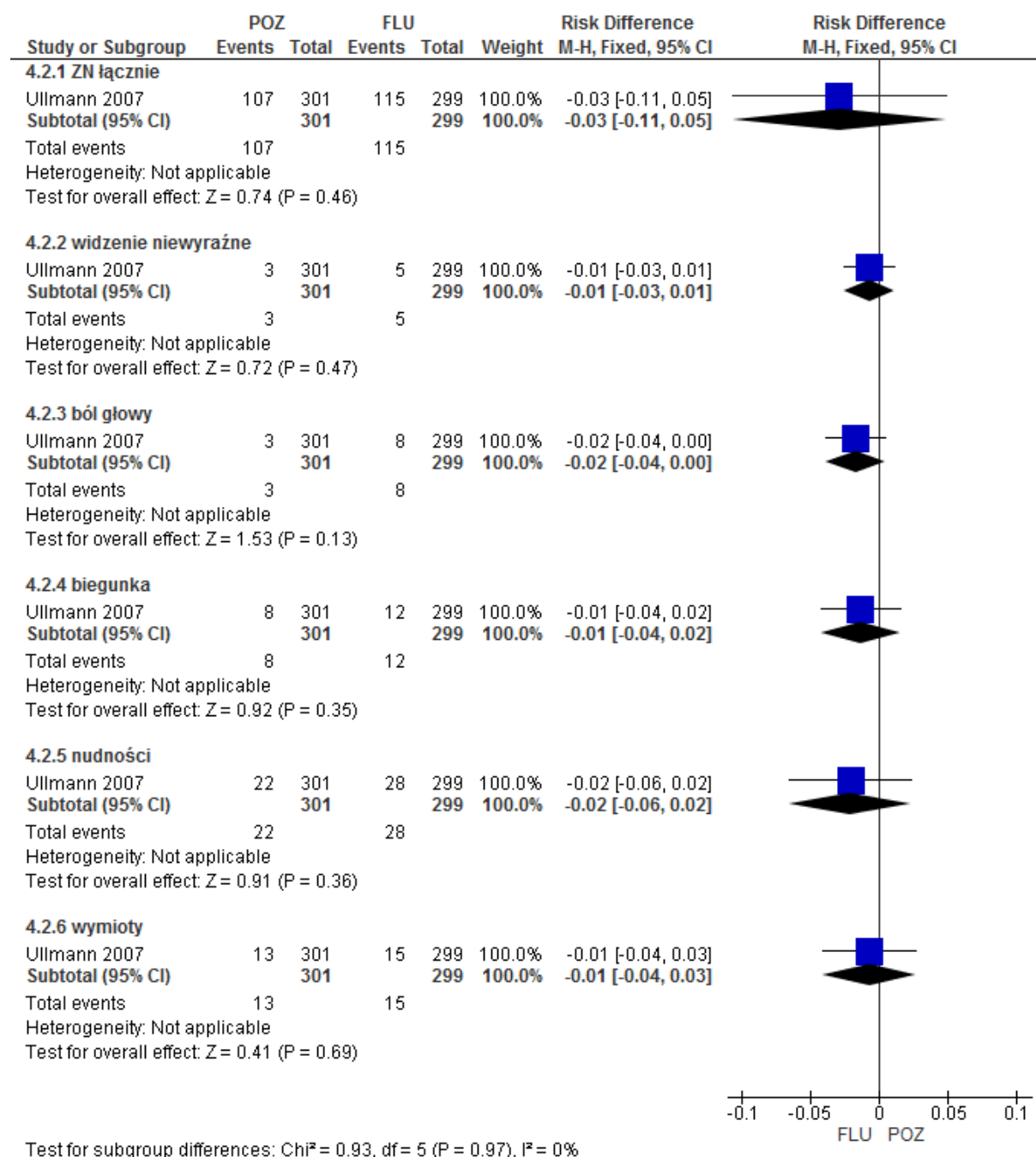
Tab. 54. Ocena bezpieczeństwa: POZ vs FLU. Chorzy po przeszczepieniu szpiku. Badanie Ullmann 2007. ZN związane z leczeniem >3% w grupie.

Punkt końcowy	N _i /N _k	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
ZN łącznie	301/299	0,92 [0,75, 1,14]	ns	-0,03 [-0,11, 0,05]	ns	na
widzenie niewyraźne*	301/299	0,60 [0,14, 2,47]	ns	-0,01 [-0,03, 0,01]	ns	na
ból głowy	301/299	0,37 [0,10, 1,39]	ns	-0,02 [-0,04, 0,005]	ns	na
zaburzenia przewodu pokarmowego						
biegunka	301/299	0,66 [0,27, 1,60]	ns	-0,01 [-0,04, 0,02]	ns	na
nudności	301/299	0,78 [0,46, 1,33]	ns	-0,02 [-0,06, 0,02]	ns	na
wymioty	301/299	0,86 [0,42, 1,78]	ns	-0,01 [-0,04, 0,03]	ns	na
zaburzenia wątroby i dróg żółciowych						
bilirubinemia	301/299	1,59 [0,53, 4,80]	ns	0,01 [-0,01, 0,03]	ns	na
podwyższony poziom GGT	301/299	1,28 [0,48, 3,38]	ns	0,01 [-0,02, 0,03]	ns	na
podwyższony poziom enzymów wątrobowych	301/299	1,14 [0,42, 3,09]	ns	0,003 [-0,02, 0,03]	ns	na
podwyższony poziom ASPAT	301/299	2,65 [0,71, 9,89]	ns	0,02 [-0,005, 0,04]	ns	na
podwyższony poziom ALAT	301/299	2,24 [0,70, 7,18]	ns	0,02 [-0,01, 0,04]	ns	na

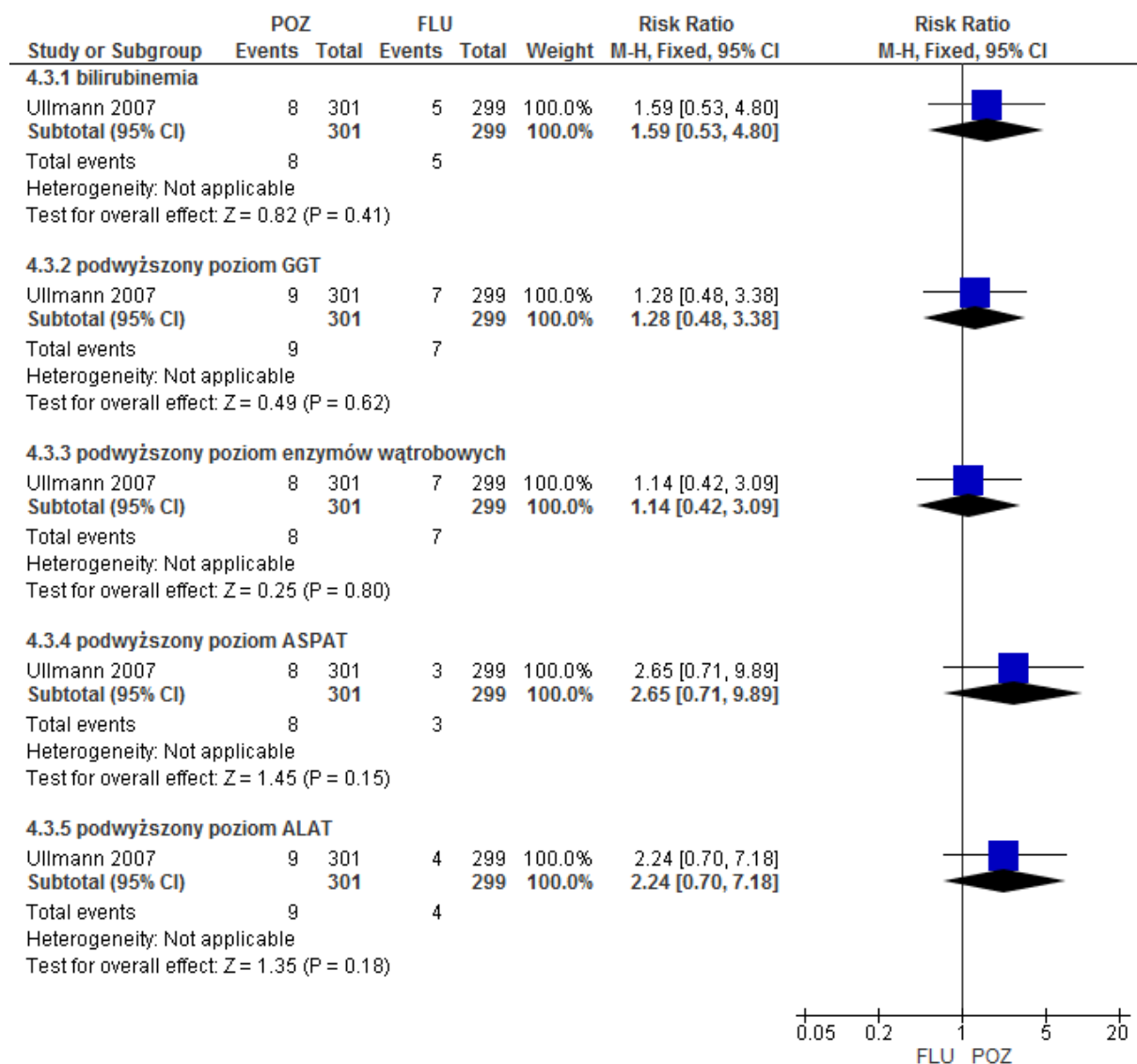
Ryc. 33. Ocena bezpieczeństwa: POZ vs FLU. Chorzy po przeszczepieniu szpiku. Badanie Ullmann 2007. ZN związane z leczeniem >3% w grupie (RR).



Ryc. 34. Ocena bezpieczeństwa: POZ vs FLU. Chorzy po przeszczepieniu szpiku. Badanie Ullmann 2007. ZN związane z leczeniem >3% w grupie (RD).

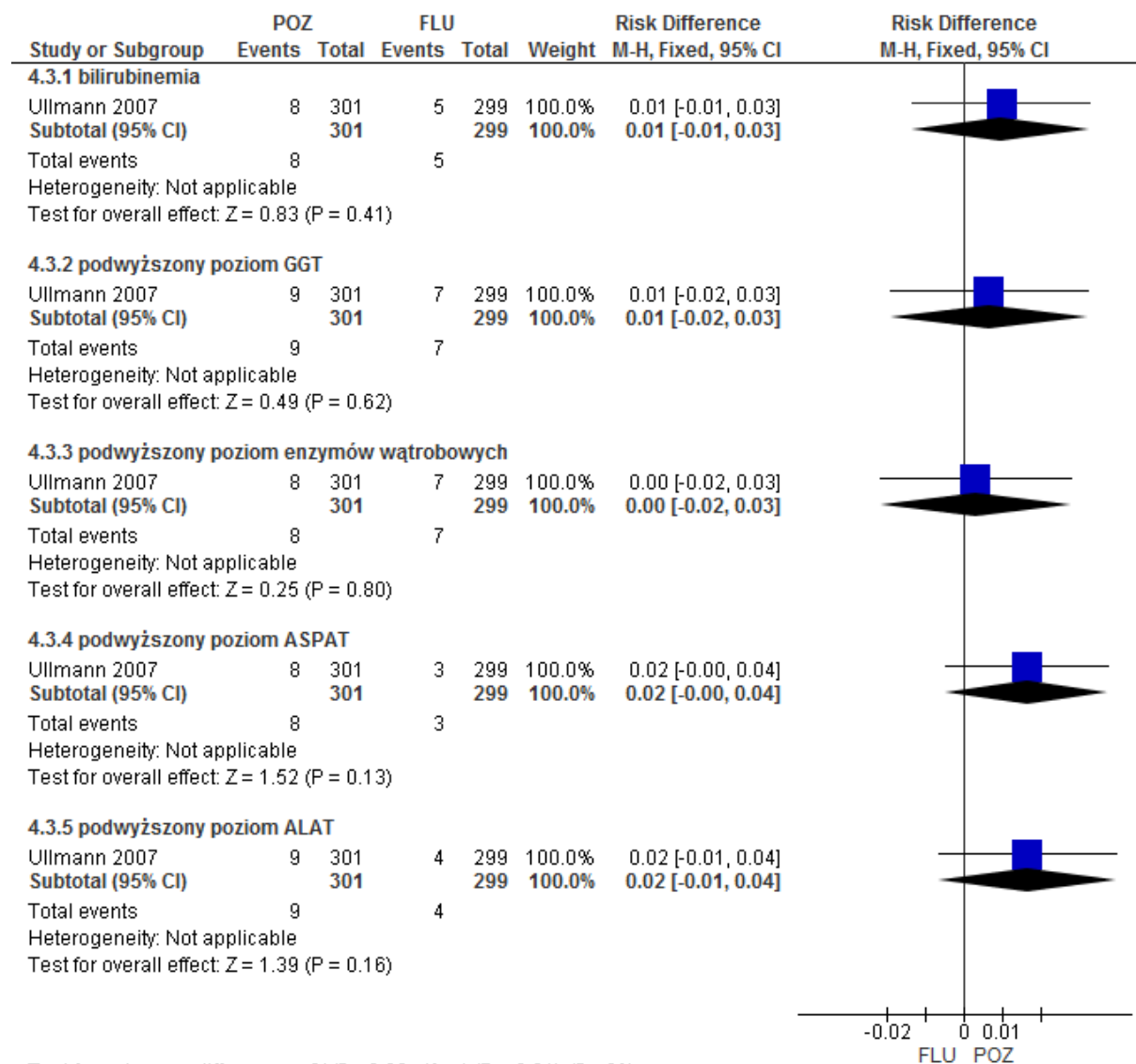


Ryc. 35. Ocena bezpieczeństwa: POZ vs FLU. Chorzy po przeszczepieniu szpiku. Badanie Ullmann 2007. ZN związane z leczeniem >3% w grupie c.d. (RR).



Test for subgroup differences: Chi² = 1.53, df = 4 (P = 0.82), I² = 0%

Ryc. 36. Ocena bezpieczeństwa: POZ vs FLU. Chorzy po przeszczepieniu szpiku. Badanie Ullmann 2007. ZN związane z leczeniem >3% w grupie c.d. (RD).



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

7 Dodatkowe dowody naukowe

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki badania Shen 2013 rozpatrywanego w ramach dodatkowych dowodów naukowych ze względu na to, że zostało przeprowadzone wyłącznie w populacji azjatyckiej. Rasa azjatycka różni się od rasy białej pod względem metabolizmu różnych leków, co może być związane m.in. z innymi dawkami leków potrzebnymi do uzyskania zbliżonej skuteczności lub z odmienną częstością występowania ZN.^{32,33} Z tego względu rasę azjatycką uznano za specyficzną subpopulację chorych, nieodpowiadającą populacji polskiej.

Badanie Shen 2013 było wieloośrodkowym, kontrolowanym badaniem klinicznym z randomizacją⁺⁺⁺, przeprowadzonym bez zaślepienia w 15 ośrodkach w Chinach. Obejmowało ono 245 dorosłych chorych⁺⁺⁺ z AML lub MDS z indukowaną chemioterapią neutropenią (124 w grupie POZ i 121 w grupie FLU). Czas obserwacji w fazie właściwej wyniósł 12 tyg.^{§§§§}, tak jak w badaniu Cornely 2007 (patrz rozdz. 4.2.1).

Pozakonazol przyjmowany był w dawce 200 mg 3 razy dziennie w postaci zawiesiny doustnej, a flukonazol w dawce 400 mg 1 raz dziennie.

Należy zauważyć, że chorzy w badaniu Shen 2013 byli średnio 10 lat młodsi od chorych we włączonym do analizy badaniu Cornely 2007 (patrz rozdz. 4.2.4). Odsetek mężczyzn w badaniu Shen 2013 wyniósł 46%, podczas gdy w badaniu Cornely 2007 wyniósł ponad 50%. W badaniu Shen 2013 było mniej chorych z nowo rozpoznaną AML, a więcej z nawrotem AML niż w badaniu Cornely 2007.

Pierwszorzędowy punkt końcowy stanowiła częstość potwierdzonych, prawdopodobnych lub możliwych IZG w okresie leczenia, a do drugorzędowych punktów końcowych należały: niepowodzenie terapii, zgony niezależnie od powodu i czas do zastosowania systemowego leczenia przeciwgrzybiczego.

Do analizy statystycznej włączono po 117 chorych w grupie.

Częstość potwierdzonych, prawdopodobnych lub możliwych IZG w okresie leczenia (tj. od randomizacji do 7 dni od podania ostatniej dawki leku) była istotnie statystycznie mniejsza w grupie POZ (9,4%, 11 zdarzeń na 117 chorych) niż FLU (22,2%, 26 zdarzeń na 117 chorych).

⁺⁺⁺ Brak jest szczegółowego opisu metody randomizacji w badaniu.

⁺⁺⁺ Randomizowano 252 chorych (POZ, N=129, FLU, N=123), ale 4 nie spełniło kryteriów włączenia a 3 zostało wycofanych z badania przed rozpoczęciem podawania leków. Dodatkowo 7 chorych ze 124 w grupie POZ oraz 4 chorych ze 121 w grupie FLU zostało wykluczonych z analizy z powodu braku danych w odniesieniu do pierwszorzędowego punktu końcowego w badaniu.

^{§§§§} Do 12 tyg. lub do momentu ustąpienia neutropenii i osiągnięcia całkowitej remisji albo wystąpienia IZG.

Odsetek niepowodzenia terapii był porównywalny w analizowanych grupach (POZ: 31,6%, 37 zdarzeń na 117 chorych; FLU: 41,9%, 49 zdarzeń na 117 chorych).

U chorych leczonych POZ czas do zastosowania systemowego leczenia przeciwgrzybiczego był istotnie statystycznie dłuższy niż w grupie FLU.

Profil bezpieczeństwa był zbliżony dla analizowanych leków. Najpowszechniejszym ważnym zdarzeniem niepożądanym raportowanym w badaniu były zaburzenia czynności wątroby, występujące z porównywalną częstością w grupie POZ (11 chorych, 8,8%) niż FLU (6 chorych, 5,0%).

Autorzy wnioskuje o wyższej skuteczności POZ niż FLU w profilaktyce IZG w populacji chińskiej.

Wyniki i wnioski z badania Shen 2013 są zbliżone do wyników badania włączonego do analizy dla chorych z AML/MDS – Cornely 2007.

8 Ograniczenia

W niniejszej analizie skuteczność i bezpieczeństwo analizowanych leków oceniano na podstawie badań z najwyższego poziomu wiarygodności, tj. na podstawie randomizowanych badań klinicznych.

[REDACTED]

[REDACTED]

Pozakonazol w porównaniu z flukonazolem/itramonazolem w populacji chorych z ostrą białaczką szpikową lub zespołem mielodysplastycznym otrzymujących chemioterapię mogącą powodować długotrwałą neutropenię i u których jest duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych analizowano w oparciu o badanie Cornely 2007, które obejmowało chorych w trakcie leczenia I rzutu lub pierwszego nawrotu ostrej białaczki szpikowej lub zespołu mielodysplastycznego, ze spodziewaną lub potwierdzoną przedłużającą się neutropenią. Przyjęto, że populacja analizowana w badaniu odpowiada wnioskowanemu wskazaniu.

W analizie analizowano łącznie flukonazol i itramonazol, tj. leki z grupy azoli [REDACTED] zakładając brak istotnych różnic w skuteczności i bezpieczeństwie tych leków.

Badania zakwalifikowane do przeglądu systematycznego charakteryzowały się umiarkowanie wysoką jakością – średnio 3 pkt. dla badań dla pozakonazolu w porównaniu

bezpośrednim z azolami [REDACTED] (krytyczna ocena badań wynikała z braku szczegółowego opisu metody randomizacji oraz w przypadku badania Cornely 2007, z braku zastosowania metody podwójnie ślepej próby) oraz średnio 3,5 pkt. dla badań [REDACTED]

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa pozakonazolu w porównaniu z azolami [REDACTED] przeprowadzono w oparciu o pojedyncze badania: dla chorych z ostrą białaczką szpikową lub zespołem mielodysplastycznym w oparciu o badanie Cornely 2007 (pozakonazol vs flukonazol/ittrakonazol), a dla chorych po przeszczepieniu szpiku w oparciu o badanie Ullmann 2007 (pozakonazol vs flukonazol).

Należy zwrócić uwagę, że pomimo małej liczby włączonych do analizy badań, analizowano dość dużą grupę chorych (populacja 1 - badanie Cornely: 602 chorych; populacja 2 - badanie Ullmann 2007: 600 [REDACTED])

We wszystkich włączonych do analizy badaniach analizę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa przeprowadzono zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ITT) [REDACTED]

Częstość potwierdzonych lub prawdopodobnych IZG stanowiła pierwszorzędowe punkty oceny skuteczności w badaniach dla pozakonazolu [REDACTED]

Czas do wystąpienia IZG w badaniu Ullmann 2007 przedstawiono w badaniu w postaci średniej liczby dni w grupie bez podania odchylenia standardowego, co uniemożliwiło analizę tego punktu końcowego w ramach niniejszej analizy.

[Redacted text block]

- [Redacted list item]

- [Redacted sub-item]
 - [Redacted sub-item]
 - [Redacted sub-item]
 - [Redacted sub-item]

- [Redacted list item]

- [Redacted list item]

- [Redacted list item]

- [Redacted list item]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted content]

9 Dyskusja

Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym analizowano stosowanie pozakonazolu w profilaktyce inwazyjnych zakażeń grzybiczych (IZG) u chorych dorosłych:

- populacja 1 – z ostrą białaczką szpikową lub zespołem mielodysplastycznym otrzymujących chemioterapię mogącą powodować długotrwałą neutropenię i u których jest duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych w porównaniu do flukonazolu i/lub itraconazolu (tj. leków z grupy azoli [REDACTED])
- populacja 2 – po przeszczepieniu szpiku, którzy otrzymują duże dawki leków immunosupresyjnych z powodu choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi i u których jest duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych [REDACTED] flukonazolu i/lub itraconazolu (tj. leków z grupy azoli [REDACTED])

Za komparatory dla pozakonazolu przyjęto opcje lecznicze wskazane w wytycznych klinicznych, mając na uwadze aktualny status finansowania leków w profilaktyce IZG oraz wyniki przeprowadzonego badania praktyki klinicznej w Polsce.

Do analizy efektywności klinicznej i bezpieczeństwa włączono badania odnalezione w wyniku przeglądu systematycznego piśmiennictwa w systemach baz danych: MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination*, na stronach agencji HTA zrzeszonych w INAHTA oraz na stronach agencji odpowiedzialnych za rejestrację leków. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań z najwyższego poziomu wiarygodności, spełniających zdefiniowane kryteria włączenia. Jakość badań pierwotnych oceniano przy pomocy skali Jadad. Dane ekstrahowano za pomocą skonstruowanego wcześniej formularza.

Do dnia 4 listopada 2013 r. dla porównania pozakonazolu z lekami z grupy azoli [REDACTED] (flukonazol lub/i itraconazol) zidentyfikowano 2 badania *head-to-head*:

- zarówno w populacji chorych z ostrą białaczką szpikową lub zespołem mielodysplastycznym (przyjęto, że badania te odpowiadają populacji 1):
 - badanie Cornely 2007 (pozakonazol vs flukonazol/itraconazol; 602 chorych),
- jak i w populacji chorych po przeszczepieniu szpiku (przyjęto, że badania te odpowiadają populacji 2):
 - badanie Ullmann 2007 (pozakonazol vs flukonazol).

W analizie analizowano łącznie flukonazol i itrakonazol, tj. leki z grupy azoli ██████████ zakładając brak istotnych różnic w skuteczności i bezpieczeństwie tych leków.

Pozakonazol vs flukonazol/itronazol (porównanie bezpośrednie, populacja chorych z ostrą białaczką szpikową lub zespołem mielodysplastycznym)

Pozakonazol (POZ) w profilaktyce inwazyjnych zakażeń grzybiczych (IZG) u chorych z ostrą białaczką szpikową lub zespołem mielodysplastycznym jest lekiem bardziej skutecznym od azoli ██████████ (flukonazolu/itronazolu, FLU/ITR) w odniesieniu do potwierdzonych lub prawdopodobnych IZG w okresie leczenia, tj. do 7 dni od podania ostatniej dawki leku (RR=0,27 [95%CI: 0,12; 0,62], p=0,02; RD=-0,06 [95%CI: -0,10; -0,03], p=0,0008; NNT_{91 dni}=17 [95%CI: 11; 40]; w tym inwazyjnej aspergilozy: R=0,10 [95%CI: 0,02; 0,42], p=0,02; RD=-0,06 [95%CI: -0,09; -0,03], p<0,0001, NNT_{91 dni}=17 [95%CI: 12; 33]) i skuteczności terapii (istotnie rzadsze niepowodzenie terapii w grupie pozakonozolu niż w grupie azoli ██████████: RR=0,77 [95%CI: 0,64; 0,94], p=0,01; RD=-0,10 [95%CI: -0,18; -0,03], p=0,009, NNT_{91 dni}=10 [95%CI: 6; 38]). Również potwierdzone lub prawdopodobne IZG w okresie 100 dni od randomizacji raportowano istotnie statystycznie rzadziej w grupie POZ niż FLU/ITR: RR=0,42 [95%CI: 0,23; 0,76], p=0,004; RD=-0,06 [95%CI: -0,11; -0,03], p=0,003; NNT_{100 dni}=16 [95%CI: 10; 46]. Czas do wystąpienia IZG był istotnie statystycznie dłuższy w grupie POZ niż FLU/ITR: MD=16,00 [95%CI: 11,85, 20,15], p<0,00001 (odpowiednio 41±26 dni vs 25±26 dni). Istotnie statystycznie rzadziej w grupie POZ niż FLU/ITR powodami niepowodzenia terapii były: potwierdzone lub prawdopodobne IZG (RR=0,27 [95%CI: 0,12; 0,62], p=0,002; RD=-0,06 [95%CI: -0,10; -0,03], p=0,0008, NNT_{91 dni}=17 [95%CI: 11; 40]) oraz stosowanie leków przeciwgrzybiczych przez ≥ 4 dni z powodu podejrzenia IZG (RR=0,66 [95%CI: 0,51; 0,86], p=0,002; RD=-0,12 [95%CI: -0,19; -0,04], p=0,002, NNT_{91 dni}=9 [95%CI: 6; 23]). Przerwanie badania z jakiegokolwiek powodu i utrata z obserwacji stanowiły częstszy powód niepowodzenia terapii w grupie POZ niż FLU/ITR: RR=7,84 [95%CI: 0,99; 62,32], p=0,051; RD=0,02 [95%CI: 0,004; 0,04], p=0,02, NNT=na – wynik istotny statystycznie jedynie w odniesieniu do parametru RD. W grupie POZ istotnie statystycznie rzadziej niż w grupie FLU/ITR stosowano empiryczną terapię przeciwgrzybiczą w trakcie badania (RR=0,71 [95%CI: 0,56; 0,9], p=0,004; RD=-0,11 [95%CI: -0,18; -0,04], p=0,004, NNT_{114 dni}=10 [95%CI: 6; 29]). Przerwanie leczenia w fazie właściwej badania oraz zgony w trakcie badania i zgony w okresie 100 dni raportowano istotnie statystycznie rzadziej w grupie POZ niż FLU/ITR (odpowiednio: RR=0,82 [95%CI: 0,71; 0,96], p=0,01; RD=-0,10 [95%CI: -0,18; -0,02], p=0,01, NNT_{84 dni}=10 [95%CI: 6; 42] oraz RR=0,72 [95%CI: 0,51; 0,997], p=0,049; RD=-0,06 [95%CI: -0,13; -0,001], p=0,047;

NNT_{114 dni}=16 [95%CI: 8; 1321] i RR=0,67 [95%CI: 0,48; 0,96], p=0,03; RD=-0,07 [95%CI: -0,13; -0,01], p=0,02, NNT_{100 dni}=15 [95%CI: 8; 113]). Istotnie statystycznie rzadziej w grupie POZ niż FLU/ITR powodami zgonów w trakcie badania były IZG (RR=0,31 [95%CI: 0,11; 0,83], p=0,02; RD=-0,04 [95%CI: -0,07; -0,01], p=0,01, NNT_{114 dni}=27 [16; 127]).

Pozakonazol charakteryzował się zbliżonym profilem bezpieczeństwa do azoli ██████████ ██████████. Ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie >3% w grupie, możliwe lub prawdopodobnie związane z leczeniem, raportowano ze zbliżoną częstością w grupie leczonych POZ i w grupie leczonych FLU/ITR (RR=0,89 [95%CI: 0,77, 1,03], p=ns; RD=-0,06 [95%CI: -0,14, 0,02], p=ns, NNH=na). Spośród ciężkich zdarzeń niepożądanych (>3% w grupie) istotnie statystycznie rzadziej w grupie POZ niż FLU/ITR raportowano występowanie hipotensji i niewydolności oddechowej (odpowiednio: RR=0,47 [95%CI: 0,22; 0,97], p=0,04; RD=-0,04 [95%CI: -0,07; -0,002], p=0,04, NNH=na oraz RR=0,44 [95%CI: 0,19; 0,99], p=0,046; RD=-0,03 [95%CI: -0,07; -0,002], p=0,04, NNH=na). Zdarzenia niepożądane łącznie, możliwe lub prawdopodobnie związane z leczeniem (w tym zaburzenia przewodzenia pokarmowego: nudności, biegunkę i wymioty), raportowano ze zbliżoną częstością w grupie leczonych POZ i w grupie leczonych FLU/ITR (RR=0,99 [95%CI: 0,79; 1,24], p=ns; RD=-0,003 [95%CI: -0,08; 0,07], p=ns, NNH=na).

W ramach dowodów dodatkowych (patrz rozdz. 7) opisano wykluczone z części właściwej analizy badanie Shen 2013 dla pozakonazolu w porównaniu z flukonazolem u chorych z ostrą białaczką szpikową (AML) lub zespołem mielodysplastycznym (MDS), obejmujące wyłącznie populację azjatycką. Rasa azjatycka różni się od rasy białej pod względem metabolizmu różnych leków, co może być związane m.in. z innymi dawkami leków potrzebnymi do uzyskania zbliżonej skuteczności lub z odmienną częstością występowania ZN.^{32,33} Z tego względu rasę azjatycką uznano za specyficzną subpopulację chorych, nieodpowiadającą populacji polskiej. Co więcej, w badaniu Shen 2013 było mniej chorych z nowo rozpoznaną AML, a więcej z nawrotem AML niż w badaniu Cornely 2007. Odsetek mężczyzn w badaniu Shen 2013 również był mniejszy niż w badaniu Cornely 2007. Pomimo wymienionych różnic, wyniki i wnioski z badania Shen 2013 są zbliżone do wyników badania włączonego do analizy dla chorych z AML/MDS – Cornely 2007.

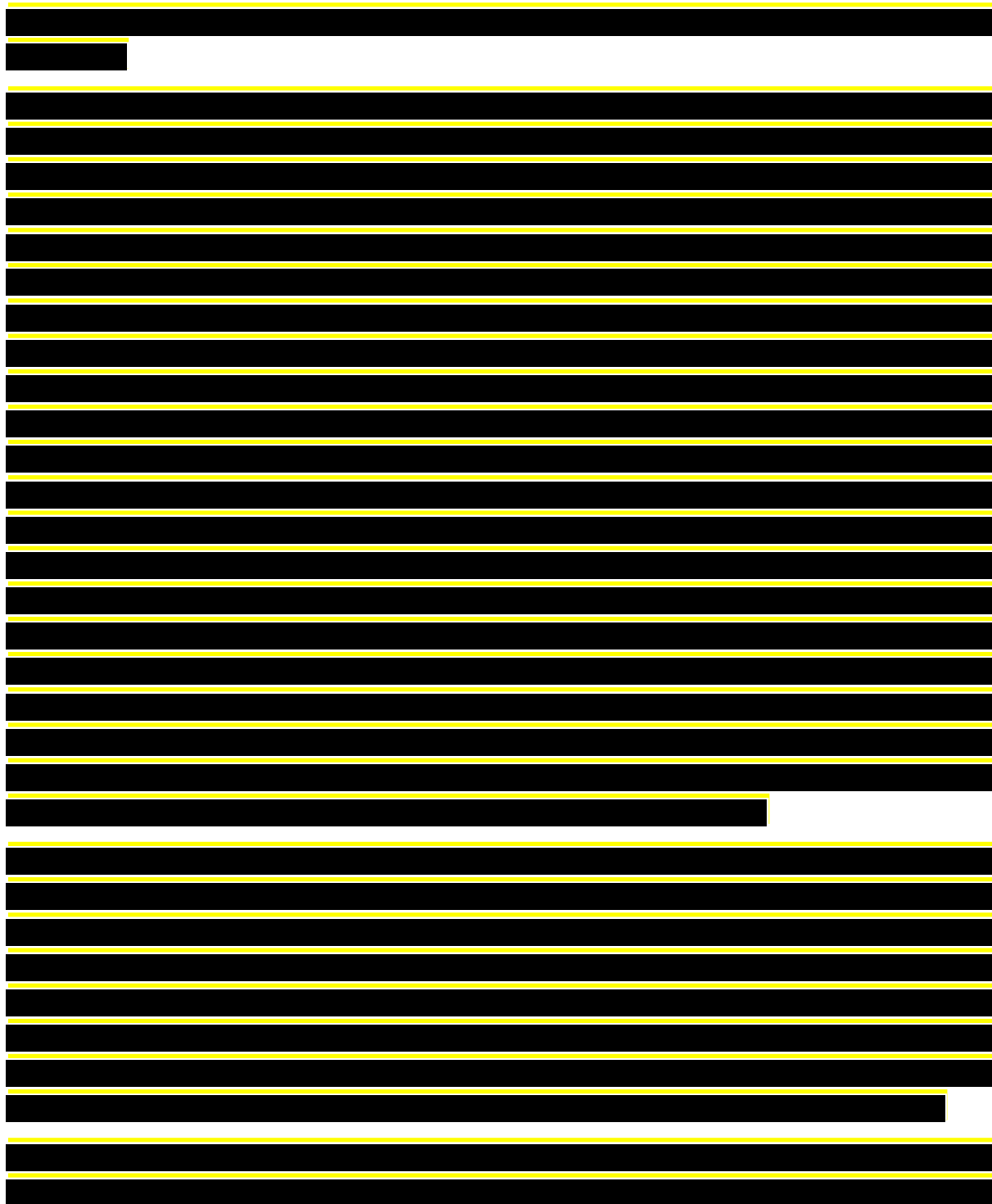
Zgodnie z wynikami dużego, obejmującego 30 ośrodków hematologicznych we Włoszech, rejestru chorych z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką szpikową (rejestr SEIFEM 2010-B, publikacja Pagano 2012⁴¹), pozakonazol (200 mg/3xd, N=260) jest wykazuje przewagę w porównaniu do itrakonazolu (2,5 mg/kg, N=93) w odniesieniu do częstości raportowania inwazyjnych zakażeń grzybiczych (18,9% vs 38,7%, p<0,001) i przeżycia całkowitego chorych w dniu 90 (p=0,002). Pozakonazol związany był z istotnie mniejszą umieralnością całkowitą od irakonazolu (3,5% vs 9,7%, p=0,02).

Pozakonazol vs flukonazol (porównanie bezpośrednie, populacja chorych po przeszczepieniu szpiku)

Pozakonazol w profilaktyce inwazyjnych zakażeń grzybiczych (IZG) u chorych po przeszczepieniu szpiku jest lekiem bardziej skutecznym od azoli ██████████ (flukonazolu) w odniesieniu do potwierdzonych lub prawdopodobnych IZG w okresie leczenia, tj. do 7 dni od podania ostatniej dawki leku (RR=0,31 [95%CI: 0,14; 0,73], p=0,007; RD=-0,05 [95%CI: -0,09; -0,02], p=0,004, NNT_{119 dni}=20 [95%CI: 12; 59]); w tym inwazyjnej aspergilozy w okresie leczenia: RR=0,17 [95%CI: 0,05; 0,59], p=0,005; RD=-0,05 [95%CI: -0,08; -0,02], p=0,001, NNT_{119 dni}=21 [95%CI: 13; 53]). Potwierdzone lub prawdopodobne IZG w fazie właściwej badania (112-dniowej) występowały rzadziej w grupie POZ i w grupie FLU, ale wynik nie osiągnął istotności statystycznej (RR=0,59 [95%CI: 0,32; 1,07], p=0,08; RD=-0,04 [95%CI: -0,08; 0,004], p=0,08, NNT=na). Spośród raportowanych potwierdzonych lub prawdopodobnych IZG w fazie właściwej badania istotnie statystycznie rzadziej w grupie POZ niż FLU raportowano występowanie inwazyjnej aspergilozy (RR=0,33 [95%CI: 0,14; 0,77], p=0,01; RD=-0,05 [95%CI: -0,08; -0,01], p=0,006, NNT_{112 dni}=22 [95%CI: 13; 75]), podczas gdy pozostałe zakażenia grzybicze raportowano z porównywalną częstością w analizowanych grupach. Czas do wystąpienia IZG w badaniu Ullmann 2007 był istotnie statystycznie dłuższy w grupie POZ niż FLU (odpowiednio 102 vs 88 dni, p=0,048), jednakże ze względu na brak podania odchylenia standardowego wyników nie analizowano tego punktu końcowego w ramach niniejszej analizy. Przerwanie leczenia z powodu ZN oraz przerwanie leczenia w okresie 112 dni było porównywalne w analizowanych grupach (odpowiednio: RR=1,03 [95%CI: 0,74; 1,44], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,06; 0,07], p=ns, NNT=na oraz RR=0,89 [95%CI: 0,71; 1,12], p=ns; RD=-0,04 [95%CI: -0,11; 0,04], p=ns, NNT=na). Również zgony w badaniu Ullmann 2007 raportowano ze zbliżoną częstością w analizowanych grupach, zarówno podczas całego okresu obserwacji, jak i w fazie właściwej badania (112 dni) oraz w okresie leczenia (tj. od randomizacji do 7 dni od ostatniej dawki leku) – odpowiednio: RR=0,90 [95%CI: 0,69; 1,17], p=ns; RD=-0,03 [95%CI: -0,1; 0,04], p=ns, NNT=na; RR=0,98 [95%CI: 0,71; 1,35], p=ns; RD=-0,005 [95%CI: -0,07; 0,06], p=ns, NNT=na oraz RR=0,91 [95%CI: 0,52; 1,59], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,05; 0,04], p=ns, NNT=na. Powikłania IZG były rzadszymi przyczynami zgonów w okresie obserwacji w grupie POZ niż FLU (RR=0,33 [95%CI: 0,11, 1,02], p=0,053; RD=-0,03 [95%CI: -0,05, -0,001], p=0,04, NNT_{168 dni}=38 [95%CI: 20; 902] - wynik istotny statystycznie w odniesieniu do parametru RD).

Pozakonazol charakteryzował się zbliżonym profilem bezpieczeństwa do azoli ██████████ ██████████. Ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie raportowano ze zbliżoną częstością w grupie leczonych POZ i w grupie leczonych FLU: RR=1,37 [95%CI: 0,87; 2,15], p=ns; RD=0,04 [95%CI: -0,02; 0,09], p=ns, NNH=na. Spośród ciężkich zdarzeń niepożądanych (powyżej 3 przypadków w grupie) podwyższony poziom enzymów wątrobowych, uszkodzenie komórek wątroby oraz nudności obserwowano częściej w grupie POZ niż FLU, ale wyniki były istotne statystycznie jedynie w odniesieniu do parametru RD (od-

powiednio: RR=5,96 [95%CI: 0,72; 49,21], p=ns; RD=0,02 [95%CI: -0,001; 0,03], p=0,06, NNH=na; RR=8,94 [95%CI: 0,48; 165,34], p=0,14; RD=0,01 [95%CI: -0,001; 0,03], p=0,07, NNH=na oraz RR=8,94 [95%CI: 0,48; 165,34], p=0,14; RD=0,01 [95%CI: -0,001; 0,03], p=0,07, NNH=na). Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem łącznie (>3% w grupie; w tym zaburzenia przewodu pokarmowego: nudności, biegunkę i wymioty) raportowano ze zbliżoną częstością w grupie leczonych POZ i w grupie leczonych FLU: RR=0,92 [95%CI: 0,75; 1,14], p=ns; RD=-0,03 [95%CI: -0,11; 0,05], p=ns, NNH=na.



[Redacted text block consisting of multiple lines of blacked-out content]

Zidentyfikowane w ramach niniejszego przeglądu systematycznego zdarzenia niepożądane związane z leczeniem za pomocą pozakonazolu są również spójne z Charakterystyką Produktu Leczniczego, co potwierdza dobrze rozpoznany profil bezpieczeństwa leku uwzględniony w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Nie zidentyfikowano raportów i analiz Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków i Europejskiej Agencji Leków oraz raportów i komunikatów dotyczących działań niepożądanych nadesłanych do Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych dotyczących bezpieczeństwa pozakonazolu.

10 Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych

Do dnia 4 listopada 2013 r. zidentyfikowano 2 randomizowane badania kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania pozakonazolu w bezpośrednim porównaniu [redacted] (flukonazolem/ittrakonazolem) [redacted]

Wyniki analizowano w dwóch populacjach:

- populacja 1 – z ostrą białaczką szpikową lub zespołem mielodysplastycznym otrzymujących chemioterapię mogącą powodować długotrwałą neutropenię i u których jest duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych w porównaniu do flukonazolu i/lub ittrakonazolu (tj. leków z grupy azoli [redacted])
- populacja 2 – po przeszczepieniu szpiku, którzy otrzymują duże dawki leków immunosupresyjnych z powodu choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi i u których jest duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych w porównaniu [redacted] flukonazolu i/lub ittrakonazolu [redacted]

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania pozakonazolu w profilaktyce inwazyjnych zakażeń grzybiczych (IZG) u chorych z ostrą białaczką szpikową lub zespołem mielodysplastycznym wykazała:

- **dla porównania pozakonazolu z azolami [redacted] – porównanie bezpośrednie na podstawie badania Cornely 2007 (pozakonazol, POZ vs flukonazol/ittrakonazol, FLU/ITR; N=602):**
 - Potwierdzone lub prawdopodobne IZG w okresie 100 dni od randomizacji:
 - Potwierdzone lub prawdopodobne IZG w okresie 100 dni od randomizacji raportowano istotnie statystycznie rzadziej w grupie POZ niż FLU/ITR: RR=0,42 [95%CI: 0,23; 0,76], p=0,004; RD=-0,06 [95%CI: -0,11; -0,03], p=0,003; NNT_{100 dni}=16 [95%CI: 10; 46].
 - Czas do wystąpienia IZG był istotnie statystycznie dłuższy w grupie POZ niż FLU/ITR: MD=16,00 [95%CI: 11,85, 20,15], p<0,00001 (odpowiednio 41±26 dni vs 25±26 dni).
 - Potwierdzone lub prawdopodobne IZG w okresie leczenia:
 - Potwierdzone lub prawdopodobne IZG w okresie leczenia (tj. do 7 dni od podania ostatniej dawki leku) raportowano istotnie statystycznie rzadziej w grupie POZ niż FLU/ITR: RR=0,27 [95%CI: 0,12; 0,62], p=0,02; RD=-0,06 [95%CI: -0,10; -0,03], p=0,0008; NNT_{91 dni}=17 [95%CI: 11; 40].
 - Spośród raportowanych potwierdzonych lub prawdopodobnych IZG w okresie leczenia istotnie statystycznie rzadziej w grupie POZ niż FLU/ITR raportowano występowanie inwazyjnej aspergilozy (RR=0,10

[95%CI: 0,02; 0,42], $p=0,02$; RD=-0,06 [95%CI: -0,09; -0,03], $p<0,0001$, NNT_{91 dni}=17 [95%CI: 12; 33]), podczas gdy pozostałe zakażenia grzybicze raportowano z porównywalną częstością w analizowanych grupach (kandydoza: RR=1,47 [95%CI: 0,25; 8,74], $p=ns$; RD=0,003 [95%CI: -0,01; 0,02], $p=ns$, NNT=na; zakażenia *Pneumocystis jirovecii*, gatunkami *Rhizopus*, *Pseudallescheria boydii*: RR=0,33 [95%CI: 0,03; 3,12], $p=ns$; RD=-0,01 [95%CI: -0,02; 0,01], $p=ns$, NNT=na; pleśnie nieokreślone gdzie indziej: RR=2,94 [95%CI: 0,12; 71,91], $p=ns$; RD=0,003 [95%CI: -0,01; 0,01], $p=ns$, NNT=na).

○ Pozostałe punkty końcowe:

- Pozakonazol związany był z istotnie statystycznie częstszym sukcesem klinicznym (tj. różnica względem niepowodzenia terapii) niż FLU/ITR (RR=1,19 [95%CI: 1,04; 1,37], $p=0,01$; RD=0,1 [95%CI: 0,03; 0,18], $p=0,009$, NNT_{91 dni}=10 [95%CI: 38; 6]) – niepowodzenie terapii było istotnie statystycznie rzadsze w grupie POZ niż FLU/ITR (RR=0,77 [95%CI: 0,64; 0,94], $p=0,01$; RD=-0,10 [95%CI: -0,18; -0,03], $p=0,009$, NNT_{91 dni}=10 [95%CI: 6; 38]).
- W grupie POZ istotnie statystycznie rzadziej niż w grupie FLU/ITR stosowano empiryczną terapię przeciwgrzybiczą w trakcie badania (RR=0,71 [95%CI: 0,56; 0,9], $p=0,004$; RD=-0,11 [95%CI: -0,18; -0,04], $p=0,004$, NNT_{114 dni}=10 [95%CI: 6; 29]).
- Przerwanie leczenia w fazie właściwej badania oraz zgony w trakcie badania i zgony w okresie 100 dni raportowano istotnie statystycznie rzadziej w grupie POZ niż FLU/ITR (odpowiednio: RR=0,82 [95%CI: 0,71; 0,96], $p=0,01$; RD=-0,10 [95%CI: -0,18; -0,02], $p=0,01$, NNT_{84 dni}=10 [95%CI: 6; 42] oraz RR=0,72 [95%CI: 0,51; 0,997], $p=0,049$; RD=-0,06 [95%CI: -0,13; -0,001], $p=0,047$; NNT_{114 dni}=16 [95%CI: 8; 1321] i RR=0,67 [95%CI: 0,48; 0,96], $p=0,03$; RD=-0,07 [95%CI: -0,13; -0,01], $p=0,02$, NNT_{100 dni}=15 [95%CI: 8; 113]).
- Powody niepowodzenia terapii:
- Istotnie statystycznie rzadziej w grupie POZ niż FLU/ITR powodami niepowodzenia terapii były: potwierdzone lub prawdopodobne IZG (RR=0,27 [95%CI: 0,12; 0,62], $p=0,002$; RD=-0,06 [95%CI: -0,10; -0,03], $p=0,0008$, NNT_{91 dni}=17 [95%CI: 11; 40]) oraz stosowanie leków przeciwgrzybiczych przez ≥ 4 dni z powodu podejrzenia IZG (RR=0,66 [95%CI: 0,51; 0,86], $p=0,002$; RD=-0,12 [95%CI: -0,19; -0,04], $p=0,002$, NNT_{91 dni}=9 [95%CI: 6; 23]).
- Przerwanie badania z jakiegokolwiek powodu i utrata z obserwacji stanowiły częstszy powód niepowodzenia terapii w grupie POZ niż FLU/ITR: RR=7,84 [95%CI: 0,99; 62,32], $p=0,051$; RD=0,02 [95%CI: 0,004; 0,04], $p=0,02$, NNT=na – wynik istotny statystycznie jedynie w odniesieniu do parametru RD.

- Przerwanie badania z powodu zdarzeń niepożądanych oraz stosowanie leków dożylnie przez ≥ 4 kolejne dni lub 10 dni łącznie w trakcie leczenia były przyczynami niepowodzenia terapii porównywalnymi pod względem częstości raportowania w analizowanych grupach (odpowiednio: RR=0,98 [95%CI: 0,58; 1,67], p=ns; RD=-0,002 [95%CI: -0,05; 0,04], p=ns, NNT=na oraz RR=0,49 [95%CI: 0,19; 1,29], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,05; 0,01], p=ns, NNT=na).
- Powody zgonów w trakcie badania:
- Istotnie statystycznie rzadziej w grupie POZ niż FLU/ITR powodami zgonów w trakcie badania były IZG (RR=0,31 [95%CI: 0,11; 0,83], p=0,02; RD=-0,04 [95%CI: -0,07; -0,01], p=0,01, NNT_{114 dni}=27 [16; 127]).
- Choroby współistniejące i powikłania białaczki były przyczynami zgonów porównywalnymi pod względem częstości raportowania w analizowanych grupach (odpowiednio: RR=0,65 [95%CI: 0,38, 1,12], p=ns; RD=-0,03 [95%CI: -0,08, 0,01], p=ns, NNT=na oraz RR=1,12 [95%CI: 0,64, 1,97], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,03, 0,05], p=ns; NNT=na).
- Ciężkie zdarzenia niepożądane możliwie lub prawdopodobnie związane z leczeniem:
- Ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie, możliwie lub prawdopodobnie związane z leczeniem, raportowano ze zbliżoną częstością w grupie leczonych POZ i w grupie leczonych FLU/ITR (RR=0,89 [95%CI: 0,77, 1,03], p=ns; RD=-0,06 [95%CI: -0,14, 0,02], p=ns, NNH=na).
- Istotnie statystycznie rzadziej w grupie POZ niż FLU/ITR raportowano występowanie hipotensji i niewydolności oddechowej (odpowiednio: RR=0,47 [95%CI: 0,22; 0,97], p=0,04; RD=-0,04 [95%CI: -0,07; -0,002], p=0,04, NNH=na oraz RR=0,44 [95%CI: 0,19; 0,99], p=0,046; RD=-0,03 [95%CI: -0,07; -0,002], p=0,04, NNH=na).
- Posocznicę i zapalenie płuc również obserwowano rzadziej w grupie POZ niż FLU/ITR, ale nie wykazano istotności statystycznej wyników (odpowiednio: RR=0,59 [95%CI: 0,32, 1,09], p=0,09; RD=-0,03 [95%CI: -0,07, 0,01], p=0,09, NNH=na oraz RR=0,42 [95%CI: 0,16; 1,08], p=0,07; RD=-0,03 [95%CI: -0,06; 0,001], p=0,06, NNH=na).
- Pozostałe ciężkie zdarzenia niepożądane możliwie lub prawdopodobnie związane z leczeniem $>3\%$ w grupie raportowano ze zbliżoną częstością w analizowanych grupach.
- Zdarzenia niepożądane możliwie lub prawdopodobnie związane z leczeniem:
- Zdarzenia niepożądane łącznie, możliwie lub prawdopodobnie związane z leczeniem, raportowano ze zbliżoną częstością w grupie leczonych POZ i w grupie leczonych FLU/ITR (RR=0,99 [95%CI: 0,79; 1,24], p=ns; RD=-0,003 [95%CI: -0,08; 0,07], p=ns, NNH=na).

- Zaburzenia przewodu pokarmowego (nudności, biegunkę i wymioty), a także pozostałe zdarzenia niepożądane możliwie lub prawdopodobnie związane z leczeniem >3% w grupie raportowano ze zbliżoną częstością w analizowanych grupach.

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania pozakonazolu w profilaktyce inwazyjnych zakażeń grzybiczych (IZG) u chorych po przeszczepieniu szpiku wykazała:

- **dla porównania pozakonazolu z azolami [REDAKTOWANE] porównanie bezpośrednie na podstawie badania Ullmann 2007 (pozakonazol, POZ vs flukonazol, FLU; N=600):**

- Potwierdzone lub prawdopodobne IZG w fazie właściwej badania:****
- Potwierdzone lub prawdopodobne IZG w fazie właściwej badania (112-dniowej) występowały rzadziej w grupie POZ i w grupie FLU, ale wynik nie osiągnął istotności statystycznej (RR=0,59 [95%CI: 0,32; 1,07], p=0,08; RD=-0,04 [95%CI: -0,08; 0,004], p=0,08, NNT=na).
- Spośród raportowanych potwierdzonych lub prawdopodobnych IZG w fazie właściwej badania istotnie statystycznie rzadziej w grupie POZ niż FLU raportowano występowanie inwazyjnej aspergilozy (RR=0,33 [95%CI: 0,14; 0,77], p=0,01; RD=-0,05 [95%CI: -0,08; -0,01], p=0,006, NNT_{112 dni}=22 [95%CI: 13; 75]), podczas gdy pozostałe zakażenia grzybicze raportowano z porównywalną częstością w analizowanych grupach (kandydoza: RR=0,99 [95%CI: 0,25; 3,94], p=ns; RD=0,0001 [95%CI: -0,02; 0,02], p=ns, NNT=na; zakażenia *Pseudallescheria boydii*, *Rhizomucor miehei*, *Trichosporon beigelii*, *Scedosporium prolificans*: RR=2,48 [95%CI: 0,49; 12,7], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,01; 0,03], p=ns, NNT=na; pleśnie nieokreślone gdzie indziej: RR=1,99 [95%CI: 0,18; 21,79], p=ns; RD=0,003 [95%CI: -0,01; 0,01], p=ns, NNT=na).
- Potwierdzone lub prawdopodobne IZG w okresie leczenia:
- Potwierdzone lub prawdopodobne IZG w okresie leczenia (tj. do 7 dni od podania ostatniej dawki leku) występowały istotnie statystycznie rzadziej w grupie POZ niż w grupie FLU (RR=0,31 [95%CI: 0,14; 0,73], p=0,007; RD=-0,05 [95%CI: -0,09; -0,02], p=0,004, NNT_{119 dni}=20 [95%CI: 12; 59]).
- Spośród raportowanych potwierdzonych lub prawdopodobnych IZG w okresie leczenia istotnie statystycznie rzadziej w grupie POZ niż FLU raportowano występowanie inwazyjnej aspergilozy (RR=0,17 [95%CI: 0,05; 0,59], p=0,005; RD=-0,05 [95%CI: -0,08; -0,02], p=0,001, NNT_{119 dni}=21 [95%CI: 13; 53]), podczas gdy pozostałe zakażenia grzybicze raportowano

**** Czas do wystąpienia IZG w badaniu Ullmann 2007 był istotnie statystycznie dłuższy w grupie POZ niż FLU (odpowiednio 102 vs 88 dni, p=0,048), jednakże ze względu na brak podania odchylenia standardowego wyników nie analizowano tego punktu końcowego w ramach niniejszej analizy.

z porównywalną częstością w analizowanych grupach (kandydoza: RR=0,33 [95%CI: 0,03; 3,15], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,02; 0,01], p=ns, NNT=na; zakażenia *Pseudallescheria boydii*, *Rhizomucor miehei*, *Trichosporon beigelii*, *Scedosporium prolificans*: RR=1,48 [95%CI: 0,25; 8,82], p=ns; RD=0,003 [95%CI: -0,01; 0,02], p=ns, NNT=na; pleśnie nieokreślone gdzie indziej: RR=0,99 [95%CI: 0,06; 15,75], p=ns; RD=-0,00004 [95%CI: -0,01; 0,01], p= ns, NNT=na).

○ Pozostałe punkty końcowe:

○ W grupie POZ i w grupie FLU częstość stosowania terapii dożylnych była porównywalna (RR=1,06 [95%CI: 0,66; 1,71], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,04; 0,06], p=ns, NNT=na).

○ Również przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych oraz przerwanie leczenia w okresie 112 dni było porównywalne w analizowanych grupach (odpowiednio: RR=1,03 [95%CI: 0,74; 1,44], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,06; 0,07], p=ns, NNT=na oraz RR=0,89 [95%CI: 0,71; 1,12], p=ns; RD=-0,04 [95%CI: -0,11; 0,04], p=ns, NNT=na).

○ Zgony w badaniu Ullmann 2007 raportowano ze zbliżoną częstością w analizowanych grupach, zarówno podczas całego okresu obserwacji, jak i w fazie właściwej badania (112 dni) oraz w okresie leczenia (tj. od randomizacji do 7 dni od ostatniej dawki leku) – odpowiednio: RR=0,90 [95%CI: 0,69; 1,17], p=ns; RD=-0,03 [95%CI: -0,1; 0,04], p=ns, NNT=na; RR=0,98 [95%CI: 0,71; 1,35], p=ns; RD=-0,005 [95%CI: -0,07; 0,06], p=ns, NNT=na oraz RR=0,91 [95%CI: 0,52; 1,59], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,05; 0,04], p=ns, NNT=na.

○ Powody zgonów w okresie obserwacji:

○ Zdarzenia niepożądane były przyczynami zgonów porównywalnymi pod względem częstości raportowania w analizowanych grupach (RR=1,05 [95%CI: 0,69; 1,59], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,05; 0,06], p=ns; NNT=na).

○ Powikłania IZG były rzadszymi przyczynami zgonów w okresie obserwacji w grupie POZ niż FLU (RR=0,33 [95%CI: 0,11; 1,02], p=0,053; RD=-0,03 [95%CI: -0,05; -0,001], p=0,04, NNT_{168 dni}=38 [95%CI: 20; 902] - wynik istotny statystycznie w odniesieniu do parametru RD).

○ Progresja choroby podstawowej lub GVHD i inne powody były przyczynami zgonów porównywalnymi pod względem częstości raportowania w analizowanych grupach (odpowiednio: RR=0,93 [95%CI: 0,59; 1,48], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,06; 0,04], p=ns, NNT=na oraz RR=0,99 [95%CI: 0,14; 7,01], p=ns; RD=-0,00004 [95%CI: -0,01; 0,01], p=ns; NNT=na).

○ Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem:

○ Ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie raportowano ze zbliżoną częstością w grupie leczonych POZ i w grupie leczonych FLU: RR=1,37 [95%CI: 0,87; 2,15], p=ns; RD=0,04 [95%CI: -0,02; 0,09], p=ns, NNH=na.

- Podwyższony poziom enzymów wątrobowych, uszkodzenie komórek wątroby oraz nudności obserwowano częściej w grupie POZ niż FLU, ale wyniki były istotne statystycznie jedynie w odniesieniu do parametru RD (odpowiednio: RR=5,96 [95%CI: 0,72; 49,21], p=ns; RD=0,02 [95%CI: -0,001; 0,03], p=0,06, NNH=na; RR=8,94 [95%CI: 0,48; 165,34], p=0,14; RD=0,01 [95%CI: -0,001; 0,03], p=0,07, NNH=na oraz RR=8,94 [95%CI: 0,48; 165,34], p=0,14; RD=0,01 [95%CI: -0,001; 0,03], p=0,07, NNH=na).
- Pozostałe ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem powyżej 3 przypadków w grupie raportowano ze zbliżoną częstością w analizowanych grupach.
- Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem:
- Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem łącznie raportowano ze zbliżoną częstością w grupie leczonych POZ i w grupie leczonych FLU: RR=0,92 [95%CI: 0,75; 1,14], p=ns; RD=-0,03 [95%CI: -0,11; 0,05], p=ns, NNH=na.
- Zaburzenia przewodności pokarmowej (nudności, biegunkę i wymioty), a także pozostałe zdarzenia niepożądane związane z leczeniem >3% w grupie raportowano ze zbliżoną częstością w analizowanych grupach.

[Redacted text block]

11 Wnioski

Skuteczność i bezpieczeństwo pozakonazolu analizowano w dwóch populacjach dorosłych chorych:

- populacja 1 – z ostrą białaczką szpikową lub zespołem mielodysplastycznym otrzymujących chemioterapię mogącą powodować długotrwałą neutropenię i u których jest duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych w porównaniu do flukonazolu i/lub itraconazolu (tj. leków z grupy azoli [redacted])
- populacja 2 – po przeszczepieniu szpiku, którzy otrzymują duże dawki leków immunosupresyjnych z powodu choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi i u których jest duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych [redacted] flukonazolu i/lub itraconazolu [redacted]

Wyniki dla populacji 1 oszacowano w ramach porównania bezpośredniego w oparciu o badanie Cornely 2007 dla porównania pozakonazolu z flukonazolem/itraconazolem.

Wyniki dla populacji 2 oszacowano w ramach porównania bezpośredniego dla porównania pozakonazolu z azolami [redacted] (flukonazolem) w oparciu o badanie Ullmann 2007 [redacted]

Wszystkie włączone do przeglądu badania były dużymi, wielośrodkowymi, kontrolowanymi badaniami klinicznymi z randomizacją.

Pozakonazol w profilaktyce inwazyjnych zakażeń grzybiczych (IZG) u chorych z ostrą białaczką szpikową lub zespołem mielodysplastycznym jest lekiem bardziej skutecznym od azoli [redacted] (flukonazolu/itraconazolu) w odniesieniu do potwierdzonych lub prawdopodobnych IZG (w tym inwazyjnej aspergilozy) i skuteczności terapii (istotnie rzadsze niepowodzenie terapii w grupie pozakonazolu niż w grupie azoli [redacted], o zbliżonym profilu bezpieczeństwa.

Pozakonazol w profilaktyce inwazyjnych zakażeń grzybiczych (IZG) u chorych po przeszczepieniu szpiku jest lekiem bardziej skutecznym od azoli [redacted] (flukonazolu) w odniesieniu do potwierdzonych lub prawdopodobnych IZG (w tym inwazyjnej aspergilozy w okresie leczenia), o zbliżonym profilu bezpieczeństwa.

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Na podstawie zidentyfikowanych dowodów naukowych, pozakonazol może być uznany za lek o udowodnionej skuteczności i bezpieczeństwie. Pozakonazol w dawce 200 mg

3xd w profilaktyce inwazyjnych zakażeń grzybiczych (IZG), zarówno u chorych z ostrą białaczką szpikową lub zespołem mielodysplastycznym (1 z wnioskowanych populacji), jak i u chorych po przeszczepieniu szpiku (2 z wnioskowanych populacji), jest lekiem bardziej skutecznym niż azole [redacted] (flukonazol/itakonazol), o zbliżonym profilu bezpieczeństwa, [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

12 Aneks

12.1 Arkusz oceny badania wg Jadad

Tab. 56. Arkusz oceny badania wg Jadad.

Kryterium	Odpowiedź	Punktacja	Ocena
randomizacja	tak/nie	1 lub 0	
opisana, poprawna metodologia randomizacji	tak/nie	1 lub -1	
metoda podwójnie ślepej próby	tak/nie	1 lub 0	
poprawna metodologia zaślepienia	tak/nie	1 lub -1	
opis utraty pacjentów w badaniu	tak/nie	1 lub 0	
	suma (max 5)		

Opracowano na podstawie: Jadad AR, Moore RA, Carroll D i wsp. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? Control Clin Trials 1996;17:1-12.

[Redacted content]

12.3 Spis badań włączonych do przeglądu

Tab. 57. Badania włączone do przeglądu systematycznego.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
[REDACTED]		
chorzy z AML lub MDS		
1	Cornely 2007	<p>Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, Perfect J, Ullmann AJ, Walsh TJ, Helfgott D, Holowiecki J, Stockelberg D, Goh YT, Petrini M, Hardalo C, Suresh R, Angulo-Gonzalez D. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. N Engl J Med. 2007 Jan 25;356(4):348-59.</p> <p>Cornely OA, Ullmann AJ. Numbers needed to treat with posaconazole prophylaxis to prevent invasive fungal infection and death. Clin Infect Dis. 2008 May 15;46(10):1626-7.*</p>
chorzy po przeszczepieniu szpiku		
2	Ullmann 2007	<p>Ullmann AJ, Lipton JH, Vesole DH, Chandrasekar P, Langston A, Tarantolo SR, Greinix H, Morais de Azevedo W, Reddy V, Boparai N, Pedicone L, Patino H, Durrant S. Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease. N Engl J Med. 2007 Jan 25;356(4):335-47.</p>
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

†††† SE – błąd standardowy (ang. *standard error*).









Nr	Oznaczenie	Publikacja
Badania wtórne		
1	Dużo interwencji, ale są też osobno dla posaconazolu (Cornely)	Pechlivanoglou P, Le HH, Daenen S, Snowden JA, Postma MJ. Mixed treatment comparison of prophylaxis against invasive fungal infections in neutropenic patients receiving therapy for haematological malignancies: a systematic review. <i>J Antimicrob Chemother.</i> 2013 Aug 23.
2	Cornely 2007 (AML lub MSD), Ullmann 2007 (GVHD), Marks 2011 (allo-SCT), Wingard 2010 (allo-SCT)	Ping B, Zhu Y, Gao Y, Yue C, Wu B. Second- versus first-generation azoles for antifungal prophylaxis in hematology patients: a systematic review and meta-analysis. <i>Ann Hematol.</i> 2013 Jun;92(6):831-9.
3	Różne leki; dla POS: Cornely 2007, Ullmann 2007	Robenshtok E, Gafter-Gvili A, Goldberg E, Weinberger M, Yeshurun M, Leibovici L, Paul M. Antifungal prophylaxis in cancer patients after chemotherapy or hematopoietic stem-cell transplantation: systematic review and meta-analysis. <i>J Clin Oncol.</i> 2007 Dec 1;25(34):5471-89.

* publikacja włączona w wyniku przeglądu referencji do publikacji.

12.4 Spis badań wykluczonych z przeglądu

Tab. 58. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego.

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia [liczba publikacji]
badania pierwotne		
1	Shen Y, Huang XJ, Wang JX, Jin J, Hu JD, Yu K, Wu DP, Wang SJ, Yu L, Chen XQ, Liu T, Liang YM, Chen FP, Li Y, Shen ZX. Posaconazole vs. fluconazole as invasive fungal infection prophylaxis in China: a multicenter, randomized, open-label study. <i>Int J Clin Pharmacol Ther.</i> 2013 Sep;51(9):738-45.	
2	Chaftari AM, Hachem RY, Ramos E, Kassis C, Campo M, Jiang Y, Prince RA, Wang W, Raad II. Comparison of posaconazole versus weekly amphotericin B lipid complex for the prevention of invasive fungal infections in hematopoietic stem-cell transplantation. <i>Transplantation.</i> 2012 Aug 15;94(3):302-8.	

3	Krishna G, AbuTarif M, Xuan F, Martinho M, Angulo D, Cornely OA. Pharmacokinetics of oral posaconazole in neutropenic patients receiving chemotherapy for acute myelogenous leukemia or myelodysplastic syndrome. <i>Pharmacotherapy</i> . 2008 Oct;28(10):1223-32.	
4	Krishna G, Martinho M, Chandrasekar P, Ullmann AJ, Patino H. Pharmacokinetics of oral posaconazole in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients with graft-versus-host disease. <i>Pharmacotherapy</i> . 2007 Dec;27(12):1627-36.	
5	Mattiuzzi GN, Cortes J, Alvarado G, Verstovsek S, Koller C, Pierce S, Blamble D, Faderl S, Xiao L, Hernandez M, Kantarjian H. Efficacy and safety of intravenous voriconazole and intravenous itraconazole for antifungal prophylaxis in patients with acute myelogenous leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome. <i>Support Care Cancer</i> . 2011 Jan;19(1):19-26.	
6	Prajna NV, Mascarenhas J, Krishnan T, Reddy PR, Prajna L, Srinivasan M, Vaitilingam CM, Hong KC, Lee SM, McLeod SD, Zegans ME, Porco TC, Lietman TM, Acharya NR. Comparison of natamycin and voriconazole for the treatment of fungal keratitis. <i>Arch Ophthalmol</i> . 2010 Jun;128(6):672-8.	
7	Lalitha P, Prajna NV, Oldenburg CE, Srinivasan M, Krishnan T, Mascarenhas J, Vaitilingam CM, McLeod SD, Zegans ME, Porco TC, Acharya NR, Lietman TM. Organism, minimum inhibitory concentration, and outcome in a fungal corneal ulcer clinical trial. <i>Cornea</i> . 2012 Jun;31(6):662-7.	
8	Prajna NV, Krishnan T, Mascarenhas J, Rajaraman R, Prajna L, Srinivasan M, Raghavan A, Oldenburg CE, Ray KJ, Zegans ME, McLeod SD, Porco TC, Acharya NR, Lietman TM; Mycotic Ulcer Treatment Trial Group. The mycotic ulcer treatment trial: a randomized trial comparing natamycin vs voriconazole. <i>JAMA Ophthalmol</i> . 2013 Apr;131(4):422-9.	
9	Arora R, Gupta D, Goyal J, Kaur R. Voriconazole versus natamycin as primary treatment in fungal corneal ulcers. <i>Clin Experiment Ophthalmol</i> . 2011 Jul;39(5):434-40.	
10	Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, Bennett JE, Greene RE, Oestmann JW, Kern WV, Marr KA, Ribaud P, Lortholary O, Sylvester R, Rubin RH, Wingard JR, Stark P, Durand C, Caillot D, Thiel E, Chandrasekar PH, Hodges MR, Schlamm HT, Troke PF, de Pauw B; Invasive Fungal Infections Group of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer and the Global Aspergillus Study Group. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. <i>N Engl J Med</i> . 2002 Aug 8;347(6):408-15.	

- 11 Patterson TF, Boucher HW, Herbrecht R, Denning DW, Lortholary O, Ribaud P, Rubin RH, Wingard JR, DePauw B, Schlamm HT, Troke P, Bennett JE; European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Invasive Fungal Infections Group (IFIG); Pfizer Global Aspergillus Study Group. 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.
- 12 Wingard JR, Ribaud P, Schlamm HT, Herbrecht R. Changes in causes of death over time after treatment for invasive aspergillosis. *Cancer*. 2008 May 15;112(10):2309-12.
- 13 Kullberg BJ, Sobel JD, Ruhnke M, Pappas PG, Viscoli C, Rex JH, Cleary JD, Rubinstein E, Church LW, Brown JM, Schlamm HT, Oborska IT, Hilton F, Hodges MR. 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.
- 14 Oude Lashof AM, Rothova A, Sobel JD, Ruhnke M, Pappas PG, Viscoli C, Schlamm HT, Oborska IT, Rex JH, Kullberg BJ. Ocular manifestations of candidemia. *Clin Infect Dis*. 2011 Aug 1;53(3):262-8.
- 15 Laties AM, Fraunfelder FT, Tomaszewski K, Goodrich J, Moreira AT, Sato MT, de Queiroz-Telles F. Long-term visual safety of voriconazole in adult patients with paracoccidioidomycosis. *Clin Ther*. 2010 Dec;32(13):2207-17.
- 16 Queiroz-Telles F, Goldani LZ, Schlamm HT, Goodrich JM, Espinel-Ingroff A, Shikanai-Yasuda MA. An open-label comparative pilot study of oral voriconazole and itraconazole for long-term treatment of paracoccidioidomycosis. *Clin Infect Dis*. 2007 Dec 1;45(11):1462-9.
- 17 Ally R, Schürmann D, Kreisel W, Carosi G, Aguirrebengoa K, Dupont B, Hodges M, Troke P, Romero AJ; Esophageal Candidiasis Study Group. A randomized, double-blind, double-dummy, multicenter trial of voriconazole and fluconazole in the treatment of esophageal candidiasis in immunocompromised patients. *Clin Infect Dis*. 2001 Nov 1;33(9):1447-54.
- 18 Vehreschild JJ, Böhme A, Buchheidt D, Arenz D, Harnischmacher U, Heussel CP, Ullmann AJ, Mousset S, Hummel M, Frommolt P, Wassmer G, Drzisga I, Cornely OA. A double-blind trial on prophylactic voriconazole (VRC) or placebo during induction chemotherapy for acute myelogenous leukaemia (AML). *J Infect*. 2007 Nov;55(5):445-9.

19 Walsh TJ, Pappas P, Winston DJ, Lazarus HM, Petersen F, Raffalli J, Yanovich S, Stiff P, Greenberg R, Donowitz G, Schuster M, Reboli A, Wingard J, Arndt C, Reinhardt J, Hadley S, Finberg R, Laverdière M, Perfect J, Garber G, Fioritoni G, Anaissie E, Lee J; National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever. *N Engl J Med.* 2002 Jan 24;346(4):225-34.

[Redacted]

opracowania wtórne

1 Karthaus, M. Prophylaxis and treatment of invasive aspergillosis with voriconazole, posaconazole and caspofungin - Review of the literature. *European Journal of Medical Research* 2011;16(4):145-52.

[Redacted]

2 Xu SX, Shen JL, Tang XF, Feng B. Newer antifungal agents for fungal infection prevention during hematopoietic cell transplantation: a meta-analysis. *Transplant Proc.* 2013 Jan-Feb;45(1):407-14.

[Redacted]

3 Ethier MC, Science M, et al. Mould-active compared with fluconazole prophylaxis to prevent invasive fungal diseases in cancer patients receiving chemotherapy or haematopoietic stem-cell transplantation: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *British Journal of Cancer* 2012;106(10):26-1637.

[Redacted]

4 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.

[Redacted]

5 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.

[Redacted]

6 Goldberg ., Gafter-Gvili A, et al. Empirical antifungal therapy for patients with neutropenia and persistent fever: Systematic review and meta-analysis. *European Journal of Cancer* 2008;44(15):2192-03.

[Redacted]

7 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.

[Redacted]

- 8 Ziakas PD, Kourbeti IS, et al. Effectiveness of Systemic Antifungal Prophylaxis in Patients With Neutropenia After Chemotherapy: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Clinical Therapeutics* 2010;32(14):2316-36.
- 9 Mills EJ, Perri D, Cooper C, Nachega JB, Wu P, Tleyjeh I, Phillips P. Antifungal treatment for invasive *Candida* infections: a mixed treatment comparison meta-analysis. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2009 Jun 26;8:23.
- 10 Clarkson JE, Worthington HV, Eden TOB. Interventions for preventing oral candidiasis for patients with cancer receiving treatment. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 1. Art. No.: CD003807.
- 11 Gøtzsche PC, Johansen HK. Routine versus selective antifungal administration for control of fungal infections in patients with cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 2. Art. No.: CD000026.
- 12 Jørgensen KJ, Gøtzsche PC, Johansen HK. Voriconazole versus amphotericin B in cancer patients with neutropenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 1. Art. No.: CD004707.
- 13 Playford EG, Webster AC, Craig JC, Sorrell TC. Antifungal agents for preventing fungal infections in solid organ transplant recipients. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 3. Art. No.: CD004291.
- 14 Playford EG, Webster AC, Sorrell TC, Craig JC. Antifungal agents for preventing fungal infections in nonneutropenic critically ill patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 1. Art. No.: CD004920.
- 15 Worthington HV, Clarkson JE, Khalid T, Meyer S, McCabe M. Interventions for treating oral candidiasis for patients with cancer receiving treatment. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 7. Art. No.: CD001972.

ABLC - kompleks lipidowy amfoterycyny B (ang. *amphotericin B lipid complex*).

12.5 Krytyczna ocena badań

Poniżej przedstawiono krytyczną ocenę badań RCT włączonych do niniejszego przeglądu systematycznego.

Tab. 59. Krytyczna ocena badań włączonych do przeglądu.

Cornely 2007					
Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków, sponsor badania	Populacja (N), horyzont czasowy	Interwencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
wieloośrodkowe, międzynarodowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone bez zaślepienia	89 ośrodków, Europa, Kanada, USA, Australia <u>Sponsor badania:</u> Schering-Plough Research Institute	chorzy z neutropenią lub spodziewaną neutropenią w przebiegu leczenia AML lub MDS (N=602) <u>Horyzont czasowy:</u> 12 tyg. (84 dni)	<ul style="list-style-type: none"> • POZ, N=304 • FLU/ITR, N=298 	<ul style="list-style-type: none"> • <u>częstość potwierdzonych lub prawdopodobnych IZG w trakcie leczenia*</u> • częstość aspergiloz • częstość IZG w ciągu 100 dni obserwacji • częstość sukcesów terapeutycznych** • przeżycie całkowite • przeżycie bez potwierdzonego lub prawdopodobnego IZG • czas do zgonu niezależnie od przyczyny • czas do zgonu z powodu IZG • czas do IZG • czas do rozpoczęcia leczenia IZG • zdarzenia niepożądane (ZN) w okresie od randomizacji do 30 dni od podanie ostatniej dawki leku 	Wg AOTM: IIA Wg JADAD: 2/5
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia			
<ul style="list-style-type: none"> • spodziewana lub potwierdzona przedłużająca się neutropenia (bezwzględna liczba neutrofilów $<500/\text{mm}^3$ [$0,5 \times 10^9/\text{l}$]) w momencie randomizacji lub spodziewana w ciągu 3 do 5 dni i trwająca co najmniej 7 dni • w trakcie leczenia leczenie I rzutu lub pierwszego nawrotu ostrej białaczki szpikowej lub zespołu mielodysplastycznego • wiek ≥ 13 r.ż. 		<ul style="list-style-type: none"> • potwierdzone lub prawdopodobne zakażeniu grzybicze w momencie włączenia do badania • stosowanie amfoterycyny B, flukonazolu lub itraconazolu w potwierdzonym lub prawdopodobnym inwazyjnym zakażeniu grzybiczym w ciągu ostatnich 30 dni • stosowanie leków o znanych interakcjach z lekami badanymi (terfenadyna, cyzapryd i ebastyna w ciągu ostatnich 24 godzin lub astemizolu w ciągu ostatnich 10 dni) • stosowanie leków zmniejszających stężenie leków badanych (cymetydyna, ryfampicyna, karbamazepina, fenytoina, ryfabuty-na, barbiturany i izoniazyd w ciągu ostatnich 24 godzin) • stosowanie alkaloidów pochodnych Vinca lub antracyklin w momencie rozpoczęcia badania 			

Cornely 2007

- | | |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none">• masa ciała > 34 kg• możliwości przyjmowania leków doustnie; ECOG<3• wyniki badań laboratoryjnych w normie lub na poziomie akceptowalnym przez badacza | <ul style="list-style-type: none">• stosowanie badanych leków w ciągu ostatnich 30 dni• nadwrażliwość na leki z grupy azoli• niewydolność wątroby, niewydolność nerek, wydłużenie odcinka QT• inne istotne klinicznie schorzenia które mogą wpływać na wynik badania |
|---|---|

Komentarz

* faza leczenia została zdefiniowana jako czas od randomizacji do 7 dni od podania ostatniej dawki leku w ostatnim, cyklu chemioterapii.

Ullmann 2007					
Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków, sponsor badania	Populacja (N), horyzont czasowy	Interwencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
wieloośrodkowe, międzynarodowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	110 ośrodków, USA, Kanada, Meksyk, Europa, Australia, Ameryka Środkowa i Południowa, Tajwan, Singapur <u>Sponsor badania:</u> Schering-Plough Research Institute	chorzy leczeni immunosupresyjnie z powodu GVHD po allogenicznym przeszczepieniu szpiku (N=600) <u>Horyzont czasowy:</u> 16 tyg. (112 dni)	<ul style="list-style-type: none"> • POZ, N=301 • FLU, N=299 	<ul style="list-style-type: none"> • <u>częstość potwierdzonych lub prawdopodobnych IZG w okresie 112 dni</u> • częstość aspergiloz • częstość potwierdzonych lub prawdopodobnych IZG w okresie od randomizacji do 7 dni od podania ostatniej dawki leku • czas do IZG • przeżycie całkowite • czas do zgonu z powodu IZG • zdarzenia niepożądane w okresie 24 tyg. 	Wg AOTM: IIA Wg JADAD: 4/5
Kryteria włączenia				Kryteria wykluczenia	
<ul style="list-style-type: none"> • chorzy po przeszczepieniu szpiku oraz z (1) lub (2):z (1) ostrą GVHD stopnia 2-4 leczeni wysokimi dawkami leków immunosupresyjnych (≥ 1 mg/kg prednizonu lub ekwiwalent lub stosowanie globuliny antylimfocytarnej lub takrolimusu, mykofenolanu mofetylu lub innego protokołu z odstawieniem sterydów) lub (2) przewlekłą GVHD leczeni wysokimi dawkami leków immunosupresyjnych ($\geq 0,8$ mg/kg metyloprednizonu lub ekwiwalent co drugi dzień lub stosowanie leczenia skojarzonego) • spodziewana kontynuacja leczenia immunosupresyjnego przez ≥ 2 tyg. • masa ciała > 34 kg • wiek ≥ 13 r.ż. • przerwanie dotychczasowej profilaktyki przeciwgrzybiczej • możliwości przyjmowania leków doustnie 				<ul style="list-style-type: none"> • potwierdzone lub prawdopodobne zakażeniu grzybicze w momencie włączenia do badania (oprócz zapalenia puc wywołanego przez Pneumocystis) • zaburzenia czynności wątroby, nerek, wydłużenie odcinka QT • stosowanie leków o znanych interakcjach z lekami badanymi (terfenadyna, cyzapryd i ebastyna w ciągu ostatnich 24 godzin lub astemizolu w ciągu ostatnich 10 dni) • stosowanie leków zmniejszających stężenie leków badanych (ryfampicyna, cymetydyna, karbamazepina, fenytoina, ryfabutyna, barbiturany i izoniazyd w ciągu ostatniego tygodnia) • stosowanie alkaloidów pochodnych Vinca lub antracyklin w momencie rozpoczęcia badania • stosowanie badanych leków w ciągu ostatnich 30 dni • nadwrażliwość na leki z grupy azoli • inne istotne klinicznie schorzenia które mogą wpływać na wynik badania 	
Komentarz					
brak.					

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

12.6 Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ⁴³


	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
1	Czy opis problemu zdrowotnego uwzględnia przegląd dostępnych wskaźników epidemiologicznych, m.in.: współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazane go we wniosku, głównie odnoszących się do polskiej populacji?	2.2	szczegółowy opis w <i>Analizie Problemu Decyzyjnego</i> (rozdz. 2.5)
2	Czy przedstawiono opis technologii opcjonalnych z zaznaczeniem refundowanych i określeniem sposobu i poziomu ich finansowania?	2.3	Szczegółowy opis w <i>Analizie Problemu Decyzyjnego</i> (rozdz. 6)
3	Czy analiza zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych?	3.3, 3.4, 3.5	tak
4	Czy analiza zawiera kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego, w zakresie:		
	charakterystyki badanej populacji,	3.1, 3.2	tak
	charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach,	3.1, 3.2	tak
	parametrów skuteczności i bezpieczeństwa,	3.1, 3.2	tak
	metodyki badań?	3.1, 3.2	tak
5	Czy analiza zawiera wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria z pkt. 4a i 4b?	4.1	tak
6	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych spełnia kryteria:		
	zgodności charakterystyki populacji, w której prowadzono badania z populacją docelową wskazaną we wniosku,	4.2, 4.2.1	tak
	zgodności technologii zastosowanych w badaniach z charakterystyką wnioskowanej technologii?	4.2.1	tak
7	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera:		
	porównanie z co najmniej 1 refundowaną technologią opcjonalną lub inną technologią opcjonalną jeżeli nie istnieje refundowana technologia opcjonalną,	5, 6	tak
	wskazanie wszystkich badań, spełniających kryteria zawarte w pkt. 6,	4.2, 12.3	tak
	opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych,	3.4	tak
	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,	4.2, 12.4	tak
	charakterystykę każdego badania włączonego do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:	patrz poniżej	tak

Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
opisu metodyki badania ze wskazaniem czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie: - wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną, - równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej, - wykazanie że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej,	4.2.1 (Tab. 14)	tak
kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania,	4.2.3 (Tab. 16)	tak
opisu procedury przypisania osób badanych do technologii,	4.2.1 (Tab. 12)	wskazano, że badania były randomizowane
charakterystyki grupy osób badanych,	4.2.5 (Tab. 18, Tab. 19, Tab. 20, Tab. 21, Tab. 22, Tab. 23, Tab. 24, Tab. 25)	tak
charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane,	4.2.1 (Tab. 12, Tab. 13)	wskazano liczebność i dawkowanie w grupach interwencji i komparatora
wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu,	4.2.4 (Tab. 17)	wskazano pierwszo- i drugorzędowe punkty końcowe wyszczególnione w badaniach
informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem,	4.2.6 (Tab. 26)	tak
wskazanie źródeł finansowania badania,	4.2.1 (Tab. 14)	tak
zestawienie wyników uzyskanych w każdym badaniu w zakresie zgodnym z kryteriami, dotyczącymi parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań, w postaci tabelarycznej,	5, 6	tak
informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób, wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych URPL, EMA oraz FDA?	6	tak
8 Czy, w przypadku braku technologii opcjonalnej, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu?	-	nie dotyczy
Ogólne adnotacje**		

	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
9	Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają:		
	dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczny identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Piśmiennictwo	tak
	wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	Piśmiennictwo	tak

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.....	17
Tab. 2. Zachorowalność i umieralność na białaczki szpikowe (C92) w Polsce zgodnie z danymi KRN z 2010 roku.....	19
Tab. 3. Intensywne leczenie ostrych białaczek > 17 r.ż. (S01) w Polsce w kolejnych latach zgodnie z systemem JGP.....	19
Tab. 4. Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od rodzeństwa identycznego w HLA (S22) w Polsce w kolejnych latach zgodnie z systemem JGP.....	21
Tab. 5. Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od dawcy alternatywnego (S23) w Polsce w kolejnych latach zgodnie z systemem JGP.....	21
Tab. 6. Liczba procedur S22 i S23 u chorych > 18 r.ż. w Polsce w kolejnych latach.....	21
Tab. 7. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa pozakonazolu w systemie bazy MEDLINE (<i>PubMed</i>); dane na dzień 04.11.2013 r.....	26
Tab. 8. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa pozakonazolu w systemie bazy EMBASE (<i>EMBASE.com; Elsevier</i>); dane na dzień 04.11.2013 r.....	28
Tab. 9. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa pozakonazolu w systemie bazy <i>the Cochrane Library</i> do dnia 04.11.2013 r. (<i>Issue 10 of 12, October 2013</i>).....	29
Tab. 10. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa pozakonazolu w systemie bazy <i>the Centre for Reviews and Dissemination</i> (CRD) do dnia 04.11.2013 r.....	30
Tab. 11. Charakterystyka opracowań wtórnych.....	35
Tab. 12. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do opracowania.....	41
Tab. 13. Charakterystyka interwencji i komparatorów w badaniach pierwotnych włączonego do opracowania.....	42
Tab. 14. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do opracowania.....	43
Tab. 15. Ocena jakości badań pierwotnych włączonych do opracowania, wg skali Jadad oraz wytycznych AOTM.....	45
Tab. 16. Porównanie kryteriów kwalifikacji i wykluczenia pacjentów.....	45
Tab. 17. Zestawienie punktów końcowych ocenianych w badaniach klinicznych.....	48
Tab. 18. Charakterystyka populacji w badaniach pierwotnych – chorzy z AML lub MDS.....	52
Tab. 19. Charakterystyka populacji ogólnej w badaniach pierwotnych – chorzy z AML lub MDS c.d.....	52
Tab. 20. Charakterystyka populacji ogólnej w badaniach pierwotnych – chorzy z AML lub MDS c.d.....	53
Tab. 21. Charakterystyka populacji ogólnej w badaniach pierwotnych – chorzy z AML lub MDS c.d.....	53
Tab. 22. Charakterystyka populacji w badaniach pierwotnych – chorzy po przeszczepieniu szpiku c.d.....	54
Tab. 23. Charakterystyka populacji w badaniach pierwotnych – chorzy po przeszczepieniu szpiku c.d.....	55
Tab. 24. Charakterystyka populacji w badaniach pierwotnych – chorzy po przeszczepieniu szpiku c.d.....	56

Tab. 25. Charakterystyka populacji w badaniach pierwotnych – chorzy po przeszczepieniu szpiku c.d. Badanie Ullmann 2007.....	56
Tab. 26. Chorzy, którzy nie ukończyli badania, n (%).....	58
Tab. 27. Wyniki oceny skuteczności POZ vs FLU/ITR – chorzy z AML lub MDS. Potwierdzone lub prawdopodobne IZG.....	61
Tab. 28. Wyniki oceny skuteczności POZ vs FLU/ITR – chorzy z AML lub MDS c.d. Pozostałe punkty końcowe.....	61
Tab. 29. Wyniki oceny skuteczności POZ vs FLU/ITR – chorzy z AML lub MDS c.d. Powody niepowodzenia terapii i zgonów.....	62
Tab. 30. Ocena skuteczności: POZ vs FLU/ITR. Chorzy z AML lub MDS. Badanie Cornely 2007. Potwierdzone lub prawdopodobne IZG w okresie 100 dni od randomizacji.....	63
Tab. 31. Ocena skuteczności: POZ vs FLU/ITR. Chorzy z AML lub MDS. Badanie Cornely 2007. Czas do wystąpienia IZG.....	64
Tab. 32. Ocena skuteczności: POZ vs FLU/ITR. Chorzy z AML lub MDS. Badanie Cornely 2007. Potwierdzone lub prawdopodobne IZG w okresie leczenia.....	64
Tab. 33. Ocena skuteczności: POZ vs FLU/ITR. Chorzy z AML lub MDS. Badanie Cornely 2007.....	67
Tab. 34. Ocena skuteczności: POZ vs FLU/ITR. Chorzy z AML lub MDS. Badanie Cornely 2007. Powody niepowodzenia terapii.....	70
Tab. 35. Ocena skuteczności: POZ vs FLU/ITR. Chorzy z AML lub MDS. Badanie Cornely 2007. Powody zgonów w trakcie badania.....	73
Tab. 36. Wyniki oceny skuteczności POZ – chorzy po przeszczepieniu szpiku. Potwierdzone lub prawdopodobne IZG w fazie właściwej badań.....	75
Tab. 37. Wyniki oceny skuteczności POZ – chorzy po przeszczepieniu szpiku. Potwierdzone lub prawdopodobne IZG w okresie leczenia.....	76
Tab. 38. Wyniki oceny skuteczności POZ – chorzy po przeszczepieniu szpiku. Pozostałe punkty końcowe.....	77
Tab. 39. Wyniki oceny skuteczności POZ vs FLU – chorzy po przeszczepieniu szpiku c.d. Powody zgonów podczas obserwacji.....	77
Tab. 40. Ocena skuteczności: POZ vs FLU. Chorzy po przeszczepieniu szpiku. Badanie Ullmann 2007. Potwierdzone lub prawdopodobne IZG w fazie właściwej badania.....	78
Tab. 41. Ocena skuteczności: POZ vs FLU. Chorzy po przeszczepieniu szpiku. Badanie Ullmann 2007. Potwierdzone lub prawdopodobne IZG w okresie leczenia.....	81
Tab. 42. Ocena skuteczności: POZ vs FLU. Chorzy po przeszczepieniu szpiku. Badanie Ullmann 2007.....	84
Tab. 43. Ocena skuteczności: POZ vs FLU. Chorzy po przeszczepieniu szpiku. Badanie Ullmann 2007. Powody zgonów podczas obserwacji.....	87
<hr/> 	
Tab. 45. Wyniki oceny bezpieczeństwa POZ vs FLU/ITR – chorzy z AML lub MDS. Ciężkie ZN możliwie lub prawdopodobnie związane z leczeniem >3% w grupie, n (%).....	95
Tab. 46. Wyniki oceny bezpieczeństwa POZ vs FLU/ITR – chorzy z AML lub MDS. Ciężkie ZN możliwie lub prawdopodobnie związane z leczeniem >3% w grupie c.d., n (%).....	95
Tab. 47. Wyniki oceny bezpieczeństwa POZ vs FLU/ITR – chorzy z AML lub MDS. ZN możliwie lub prawdopodobnie związane z leczeniem >3% w grupie, n (%).....	95

Tab. 48. Ocena bezpieczeństwa: POZ vs FLU/ITR. Chorzy z AML lub MDS. Badanie Cornely 2007. Ciężkie ZN możliwie lub prawdopodobnie związane z leczeniem >3% w grupie.....	97
Tab. 49. Ocena bezpieczeństwa: POZ vs FLU/ITR. Chorzy z AML lub MDS. Badanie Cornely 2007. ZN możliwie lub prawdopodobnie związane z leczeniem >3% w grupie.	104
Tab. 50. Wyniki oceny bezpieczeństwa POZ – chorzy po przeszczepieniu szpiku. Ciężkie ZN związane z leczeniem >3 przypadków w grupie, n (%).	110
Tab. 51. Wyniki oceny bezpieczeństwa POZ – chorzy po przeszczepieniu szpiku. ZN związane z leczeniem >3% w grupie, n (%).	111
Tab. 52. Wyniki oceny bezpieczeństwa POZ – chorzy po przeszczepieniu szpiku. ZN związane z leczeniem >3% w grupie – zaburzenia widzenia, n (%).	111
Tab. 53. Ocena bezpieczeństwa: POZ vs FLU. Chorzy po przeszczepieniu szpiku. Badanie Ullmann 2007. Ciężkie ZN związane z leczeniem >3 przypadków w grupie.....	112
Tab. 54. Ocena bezpieczeństwa: POZ vs FLU. Chorzy po przeszczepieniu szpiku. Badanie Ullmann 2007. ZN związane z leczeniem >3% w grupie.	115
<hr/> <div style="background-color: black; height: 15px; width: 100%;"></div> <hr/>	
Tab. 56. Arkusz oceny badania wg Jadad.	143
Tab. 57. Badania włączone do przeglądu systematycznego.....	144
Tab. 58. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego.	145
Tab. 59. Krytyczna ocena badań włączonych do przeglądu.....	150

Spis ilustracji

Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa pozakonazolu (diagram QUOROM/PRISMA).....	38
Ryc. 2. Ocena skuteczności: POZ vs FLU/ITR. Chorzy z AML lub MDS. Badanie Cornely 2007. Potwierdzone lub prawdopodobne IZG w okresie 100 dni od randomizacji (RR).....	63
Ryc. 3. Ocena skuteczności: POZ vs FLU/ITR. Chorzy z AML lub MDS. Badanie Cornely 2007. Potwierdzone lub prawdopodobne IZG w okresie 100 dni od randomizacji (RD).....	63
Ryc. 4. Ocena skuteczności: POZ vs FLU/ITR. Chorzy z AML lub MDS. Badanie Cornely 2007. Czas do wystąpienia IZG (MD).....	64
Ryc. 5. Ocena skuteczności: POZ vs FLU/ITR. Chorzy z AML lub MDS. Badanie Cornely 2007. Potwierdzone lub prawdopodobne IZG w okresie leczenia (RR).....	65
Ryc. 6. Ocena skuteczności: POZ vs FLU/ITR. Chorzy z AML lub MDS. Badanie Cornely 2007. Potwierdzone lub prawdopodobne IZG w okresie leczenia (RD).....	66
Ryc. 7. Ocena skuteczności: POZ vs FLU/ITR. Chorzy z AML lub MDS. Badanie Cornely 2007 (RR).....	68
Ryc. 8. Ocena skuteczności: POZ vs FLU/ITR. Chorzy z AML lub MDS. Badanie Cornely 2007 (RD).....	69
Ryc. 9. Ocena skuteczności: POZ vs FLU/ITR. Chorzy z AML lub MDS. Badanie Cornely 2007. Powody niepowodzenia terapii (RR).....	71
Ryc. 10. Ocena skuteczności: POZ vs FLU/ITR. Chorzy z AML lub MDS. Badanie Cornely 2007. Powody niepowodzenia terapii (RD).....	72
Ryc. 11. Ocena skuteczności: POZ vs FLU/ITR. Chorzy z AML lub MDS. Badanie Cornely 2007. Powody zgonów (RR).....	73
Ryc. 12. Ocena skuteczności: POZ vs FLU/ITR. Chorzy z AML lub MDS. Badanie Cornely 2007. Powody zgonów (RD).....	74
Ryc. 13. Ocena skuteczności: POZ vs FLU. Chorzy po przeszczepieniu szpiku. Badanie Ullmann 2007. Potwierdzone lub prawdopodobne IZG w fazie właściwej badania (RR).....	79
Ryc. 14. Ocena skuteczności: POZ vs FLU. Chorzy po przeszczepieniu szpiku. Badanie Ullmann 2007. Potwierdzone lub prawdopodobne IZG w fazie właściwej badania (RD).....	80
Ryc. 15. Ocena skuteczności: POZ vs FLU. Chorzy po przeszczepieniu szpiku. Badanie Ullmann 2007. Potwierdzone lub prawdopodobne IZG w okresie leczenia (RR).....	82
Ryc. 16. Ocena skuteczności: POZ vs FLU. Chorzy po przeszczepieniu szpiku. Badanie Ullmann 2007. Potwierdzone lub prawdopodobne IZG w okresie leczenia (RR).....	83
Ryc. 17. Ocena skuteczności: POZ vs FLU. Chorzy po przeszczepieniu szpiku. Badanie Ullmann 2007 (RR).....	85
Ryc. 18. Ocena skuteczności: POZ vs FLU. Chorzy po przeszczepieniu szpiku. Badanie Ullmann 2007 (RD).....	86
Ryc. 19. Ocena skuteczności: POZ vs FLU. Chorzy po przeszczepieniu szpiku. Badanie Ullmann 2007. Powody zgonów (RR).....	88
Ryc. 20. Ocena skuteczności: POZ vs FLU. Chorzy po przeszczepieniu szpiku. Badanie Ullmann 2007. Powody zgonów (RD).....	89
Ryc. 21. Ocena bezpieczeństwa: POZ vs FLU/ITR. Chorzy z AML lub MDS. Badanie Cornely 2007. Ciężkie ZN możliwie lub prawdopodobnie związane z leczeniem >3% w grupie (RR).....	98
Ryc. 22. Ocena bezpieczeństwa: POZ vs FLU/ITR. Chorzy z AML lub MDS. Badanie Cornely 2007. Ciężkie ZN możliwie lub prawdopodobnie związane z leczeniem >3% w grupie (RD).....	99

Ryc. 23. Ocena bezpieczeństwa: POZ vs FLU/ITR. Chorzy z AML lub MDS. Badanie Cornely 2007. Ciężkie ZN możliwe lub prawdopodobnie związane z leczeniem >3% w grupie c.d. (RR).....	100
Ryc. 24. Ocena bezpieczeństwa: POZ vs FLU/ITR. Chorzy z AML lub MDS. Badanie Cornely 2007. Ciężkie ZN możliwe lub prawdopodobnie związane z leczeniem >3% w grupie c.d. (RD).....	101
Ryc. 25. Ocena bezpieczeństwa: POZ vs FLU/ITR. Chorzy z AML lub MDS. Badanie Cornely 2007. Ciężkie ZN możliwe lub prawdopodobnie związane z leczeniem >3% w grupie c.d. (RR).....	102
Ryc. 26. Ocena bezpieczeństwa: POZ vs FLU/ITR. Chorzy z AML lub MDS. Badanie Cornely 2007. Ciężkie ZN możliwe lub prawdopodobnie związane z leczeniem >3% w grupie c.d. (RD).....	103
Ryc. 27. Ocena bezpieczeństwa: POZ vs FLU/ITR. Chorzy z AML lub MDS. Badanie Cornely 2007. ZN możliwe lub prawdopodobnie związane z leczeniem >3% w grupie (RR).....	105
Ryc. 28. Ocena bezpieczeństwa: POZ vs FLU/ITR. Chorzy z AML lub MDS. Badanie Cornely 2007. ZN możliwe lub prawdopodobnie związane z leczeniem >3% w grupie (RD).	106
Ryc. 29. Ocena bezpieczeństwa: POZ vs FLU/ITR. Chorzy z AML lub MDS. Badanie Cornely 2007. ZN możliwe lub prawdopodobnie związane z leczeniem >3% w grupie c.d. (RR).....	107
Ryc. 30. Ocena bezpieczeństwa: POZ vs FLU/ITR. Chorzy z AML lub MDS. Badanie Cornely 2007. ZN możliwe lub prawdopodobnie związane z leczeniem >3% w grupie c.d. (RD).....	108
Ryc. 31. Ocena bezpieczeństwa: POZ vs FLU. Chorzy po przeszczepieniu szpiku. Badanie Ullmann 2007. Ciężkie ZN związane z leczeniem >3 przypadków w grupie (RR).....	113
Ryc. 32. Ocena bezpieczeństwa: POZ vs FLU. Chorzy po przeszczepieniu szpiku. Badanie Ullmann 2007. Ciężkie ZN związane z leczeniem >3 przypadków w grupie (RD).....	114
Ryc. 33. Ocena bezpieczeństwa: POZ vs FLU. Chorzy po przeszczepieniu szpiku. Badanie Ullmann 2007. ZN związane z leczeniem >3% w grupie (RR).	116
Ryc. 34. Ocena bezpieczeństwa: POZ vs FLU. Chorzy po przeszczepieniu szpiku. Badanie Ullmann 2007. ZN związane z leczeniem >3% w grupie (RD).....	117
Ryc. 35. Ocena bezpieczeństwa: POZ vs FLU. Chorzy po przeszczepieniu szpiku. Badanie Ullmann 2007. ZN związane z leczeniem >3% w grupie c.d. (RR).	118
Ryc. 36. Ocena bezpieczeństwa: POZ vs FLU. Chorzy po przeszczepieniu szpiku. Badanie Ullmann 2007. ZN związane z leczeniem >3% w grupie c.d. (RD).	119

Piśmiennictwo

- ¹ Butrym A, Zywar K, Dietzczenia J, Mazur G. Inwazyjne zakażenia grzybicze u pacjentów z nowotworami hematologicznymi. *Mikologia Lekarska*. 2011;18(1):47-53.
- ² Tomaszewska A, Jędrzejczak WW. Propozycja schematu postępowania w leczeniu inwazyjnych zakażeń grzybiczych u pacjentów hematoonkologicznych. *Zakażenia*. 2006;4.
http://www.zakazenia.org.pl/index.php?okno=7&id=163&art_type=11 [dostęp 25.10.2013 r.].
- ³ Seferyńska I, Pałynyczko G, Warzocha K. Układowe zakażenia grzybicze: etiologia, rozpoznanie i nowe możliwości lecznicze. *Acta Haematologica Polonica*. 2005;36(1):45-54.
- ⁴ Biliński P, Seferyńska I, Warzocha K. Diagnostyka i leczenie układowych zakażeń grzybiczych w onkohematologii. *Onkol. Prak. Klin.* 2008;4:15–24.
- ⁵ Szczeklik A: *Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2012*. Kraków: Medycyna Praktyczna, 2012.
- ⁶ Raporty na podstawie danych Zakładu Epidemiologii i Prewencji Nowotworów Centrum Onkologii - Instytut w Warszawie. Krajowa Baza Danych Nowotworowych. epid.coi.waw.pl/krn/ [dostęp 25.10.2013 r.].
- ⁷ Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ). Statystyka JGP (Jednorodne Grupy Pacjentów). <http://prog.nfz.gov.pl/APP-JGP/> [dostęp 25.10.2013 r.].
- ⁸ Hahn-Ast C, Glasmacher A, Mückter S, Schmitz A, Kraemer A, Marklein G, Brossart P, von Lilienfeld-Toal M. Overall survival and fungal infection-related mortality in patients with invasive fungal infection and neutropenia after myelosuppressive chemotherapy in a tertiary care centre from 1995 to 2006. *J Antimicrob Chemother*. 2010 Apr;65(4):761-8.
- ⁹ Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, Perfect J, Ullmann AJ, Walsh TJ, Helfgott D, Holowiecki J, Stockelberg D, Goh YT, Petrini M, Hardalo C, Suresh R, Angulo-Gonzalez D. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N Engl J Med*. 2007 Jan 25;356(4):348-59.
- ¹⁰ Neofytos D, Lu K, Hatfield-Seung A, Blackford A, Marr KA, Treadway S, Ostrander D, Nussenblatt V, Karp J. Epidemiology, outcomes, and risk factors of invasive fungal infections in adult patients with acute myelogenous leukemia after induction chemotherapy. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2013 Feb;75(2):144-9.
- ¹¹ Pagano L, Caira M, Candoni A, Offidani M, Fianchi L, Martino B, Pastore D, Picardi M, Bonini A, Chierichini A, Fanci R, Caramatti C, Invernizzi R, Mattei D, Mitra ME, Melillo L, Aversa F, Van Lint MT, Falcucci P, Valentini CG, Girmenia C, Nosari A. The epidemiology of fungal infections in patients with hematologic malignancies: the SEIFEM-2004 study. *Haematologica*. 2006 Aug;91(8):1068-75.
- ¹² Gratwohl A, Baldomero H, Aljurf M, Pasquini MC, Bouzas LF, Yoshimi A, Szer J, Lipton J, Schwendener A, Gratwohl M, Frauendorfer K, Niederwieser D, Horowitz M, Kodera Y; Worldwide Network of Blood and Marrow Transplantation. Hematopoietic stem cell transplantation: a global perspective. *JAMA*. 2010 Apr 28;303(16):1617-24.
- ¹³ Passweg JR, Baldomero H, Bregni M, Cesaro S, Dreger P, Duarte RF, Falkenburg JH, Kröger N, Farge-Bancel D, Gaspar HB, Marsh J, Mohty M, Peters C, Sureda A, Velardi A, Ruiz de Elvira C, Madrigal A; European Group for Blood and Marrow Transplantation. Hematopoietic SCT in Europe: data and trends in 2011. *Bone Marrow Transplant*. 2013 Sep;48(9):1161-7.

¹⁴ Ullmann AJ, Lipton JH, Vesole DH, Chandrasekar P, Langston A, Tarantolo SR, Greinix H, Morais de Azevedo W, Reddy V, Boparai N, Pedicone L, Patino H, Durrant S. Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease. *N Engl J Med*. 2007 Jan 25;356(4):335-47.

■ [REDACTED]

¹⁶ Dugdale DC, Chen Y-B, Zieve D. Graft-versus-host disease.

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/001309.htm> [dostęp 25.10.2013 r.].

¹⁷ Neofytos D, Horn D, Anaissie E, Steinbach W, Olyaei A, Fishman J, Pfaller M, Chang C, Webster K, Marr K. Epidemiology and outcome of invasive fungal infection in adult hematopoietic stem cell transplant recipients: analysis of Multicenter Prospective Antifungal Therapy (PATH) Alliance registry. *Clin Infect Dis*. 2009 Feb 1;48(3):265-73.

¹⁸ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2013 r.

¹⁹ Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ). Statystyka JGP (Jednorodne Grupy Pacjentów). <http://prog.nfz.gov.pl/APP-JGP/> [dostęp 12.11.2013 r.].

²⁰ Indeks Leków Medycyny Praktycznej. <http://indeks.mp.pl/> [dostęp 25.10.2013 r.].

²¹ Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (wersja 5.1.0; aktualizacja marzec 2011). Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 revision); PubMed format. <http://www.cochrane.org/handbook/box-64b-cochrane-highly-sensitive-search-strategy-identifying-randomized-trials-medline-sen> [dostęp 04.11.2013 r.].

²² U.S. National Library of Medicine, National Institutes of Health

http://www.nlm.nih.gov/bsd/pubmed_subsets/sysreviews_strategy.html [dostęp 04.11.2013 r.].

²³ Clinical Evidence (BMJ). <http://clinicalevidence.bmj.com/x/set/static/ebm/learn/665076.html> [dostęp 04.11.2013 r.].

²⁴ Jadad AR, Moore RA, Carroll D i wsp. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996;17:1-12.

²⁵ Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.0. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration 2008.

■ [REDACTED]

²⁷ Oren I, Rowe JM, Sprecher H, Tamir A, Benyamini N, Akria L, Gorelik A, Dally N, Zuckerman T, Haddad N, Fineman R, Dann EJ. A prospective randomized trial of itraconazole vs fluconazole for the prevention of fungal infections in patients with acute leukemia and hematopoietic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant*. 2006 Jul;38(2):127-34.

²⁸ Wang J, Zhan P, Zhou R, Xu J, Shao X, Yang Y, Ouyang J. Prophylaxis with itraconazole is more effective than prophylaxis with fluconazole in neutropenic patients with hematological malignancies: a meta-analysis of randomized-controlled trials. *Med Oncol*. 2010 Dec;27(4):1082-8.

