



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Świadczeń Opieki Zdrowotnej

AmBisome (amphotericinum B)
we wskazaniu:
grzybica układowa (ICD-10: B37)
Opracowanie w sprawie zasadności
finansowania ze środków publicznych

Nr: WS.422.1.2019

Data ukończenia: 08.11.2019 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Gilead Sciences Ireland UC).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Gilead Sciences Ireland UC o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz. 1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Gilead Sciences Ireland UC.

Wykaz wybranych skrótów

ABCD	Amfoterycyna B siarczan cholesterylu, zawiesina koloidalna
ABLC	Amfoterycyna B kompleks lipidowy
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AmB	Amfoterycyna B konwencjonalna
BSC	Najlepsza terapia wspomagająca (ang. best supportive care)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CI	Przedział ufności
EAP	Program Wyjątkowego Dostępu (ang. Exceptional Access Program)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
EQ-5D	Kwestionariusz przeznaczony do oceny jakości życia (ang. Euro – Quality of Life Questionnaire)
FDA	Amerykańska Agencja ds. Leków i Żywności (ang. Food and Drug Administration)
FUO	Gorączka niewiadomego pochodzenia (ang. fever of unknown origin)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
IPA	Inwazyjna aspergiloza płucna (ang. invasive pulmonary aspergillosis)
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
KK	Konsultant Krajowy
Komparator	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
L-AmB	Amfoterycyna B liposomalna
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2019 poz. 499)
MODS	Zespół niewydolności wielonarządowej (ang. Multiple Organ Dysfunction Syndrome)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OUN	Ośrodkowy układ nerwowy
RDTL	Ratunkowy dostęp do technologii lekowej
SIRS	Zespół ogólnoustrojowej reakcji zapalnej (ang. Systemic Inflammatory Response Syndrome)
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2019 r., poz.1373. z późn. zm.)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
ZN	Holenderski Instytut ds. Opieki Zdrowotnej (nl. Zorginstituut Nederland)

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	4
1. Podstawowe informacje o zleceniu	6
2. Podsumowanie	7
3. Przedmiot i historia zlecenia	10
4. Problem decyzyjny	11
4.1. Problem zdrowotny.....	11
4.2. Technologia wnioskowana	15
4.2.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	15
4.2.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii.....	16
5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioszek o objęcie refundacją	17
6. Analiza kliniczna	20
6.1. Opis metodyki.....	20
6.2. Opis badań włączonych do przeglądu	20
6.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu	21
6.2.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu.....	24
6.3. Wyniki.....	24
6.3.1. Analiza skuteczności	24
6.3.1.1. Fleming 2001	24
6.3.1.2. Wingard 2000.....	26
6.3.1.3. Opinie ekspertów	27
6.3.2. Analiza bezpieczeństwa	27
6.3.2.1. Analiza bezpieczeństwa na podstawie badania Fleming 2001	27
6.3.2.2. Analiza bezpieczeństwa na podstawie badania Wingard 2000.....	28
6.3.2.3. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	29
6.3.3. Ograniczenia analizy klinicznej.....	31
7. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania	32
8. Konkurencyjność cenowa	33
9. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	34
10. Rekomendacje i wytyczne kliniczne.....	35
10.1. Istnienie alternatywnej technologii medycznej	35
10.1.1. Opinie ekspertów	41
10.1.2. Uzasadnienie wyboru technologii alternatywnej.....	43
10.1.3. Status rejestracyjny i refundacyjny komparatora	44
10.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....	44
11. Piśmiennictwo	45
12. Załączniki.....	46

12.1. Strategie wyszukiwania publikacji	46
12.2. Diagram selekcji badań	48

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT i znak pisma zlecającego:

16.10.2019 r., znaki pisma: PLD.46434.4673.2019.AK

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:

AmBisome, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka á 50 mg

- Wnioskowane wskazanie:

grzybica układowa (ICD-10: B37)

Typ zlecenia:

- art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach** - koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cyklach leczenia przekracza jedną czwartą średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, o której mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. poz. 1188 oraz z 2009 r. poz. 817), i jest to pierwszy wniosek dla danego leku w danym wskazaniu
 - art. 47f ust. 2 ustawy o świadczeniach** - koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cyklach leczenia nie przekracza jednej czwartej średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, o której mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, i uprzednio została wydana co najmniej jedna zgoda, o której mowa w art. 47d ust. 1 ustawy o świadczeniach, w sprawie wniosku dotyczącego innego świadczeniobiorcy dla tego samego leku w tym samym wskazaniu
-

Wartość netto wnioskowanej terapii:

██████████ / 3 tygodnie leczenia (32 fiolki á 50 mg)

2. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Celem niniejszego opracowania jest ocena zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- AmBisome, amphotericinum B, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka à 50 mg,

we wskazaniu: grzybica układowa (ICD-10: B37), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Podstawę podjęcia prac stanowi zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 16 października 2019 r., znak: PLD.46434.4673.2019.AK, na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach.

Z dodatkowych informacji ujętych w zleceniu wynika, że wcześniejsze leczenie pacjenta obejmowało m.in.: Levoxa, Ceftriaxon, Syntarpen, Augmentin, Cipronex, Gentamycyna, Doxycyklina, Zinacef, Meronem, Tygacil; po zdiagnozowaniu grzybicy itrakonazol, worykonazol.

Zgodnie z doprecyzowaniem wskazania, zakażenie dotyczy *Candida albicans* oraz *Aspergillus sp.*

Produkt leczniczy AmBisome nie jest obecnie refundowany w żadnym wskazaniu i nie podlegał wcześniej ocenie Agencji.

Problem zdrowotny

Grzybica układowa to stan chorobowy, w którym komórki grzyba atakują organy wewnętrzne organizmu i/lub są obecne we krwi chorego (fungemia). Układowe zakażenia grzybicze mogą dotyczyć jednego lub więcej narządów. Wywoływane są najczęściej przez grzyby z rodzaju *Candida* i *Aspergillus*.

Częstość grzybic układowych jest najwyższa u pacjentów poddanych przeszczepieniu narządów, przede wszystkim allogenicznym komórek krwiotwórczych (10-20% chorych) i chorych leczonych z powodu ostrych białaczek (10%).

Do wystąpienia układowych zakażeń grzybiczych predysponują przede wszystkim stany upośledzenia odporności. Najważniejszymi czynnikami sprzyjającymi rozwojowi grzybicy są neutropenia oraz limfopenia, będące wynikiem m.in. procesu chorobowego, stosowanej chemioterapii, radioterapii lub immunosupresji. Dodatkowym czynnikiem sprzyjającym zakażeniom jest uszkodzenie struktury i funkcji narządów w efekcie procesu zapalnego o innej etiologii, toksycznego działania leków, diagnostycznych zabiegów chirurgicznych, stosowania cewników dożylnych, zabiegów chirurgicznych w zakresie jamy brzusznej czy klatki piersiowej.

Obraz kliniczny układowych zakażeń grzybiczych jest mało charakterystyczny, podobny do zakażeń o etiologii wirusowej lub bakteryjnej. Do najczęstszych objawów klinicznych zakażenia grzybiczego należy gorączka.

Celem leczenia jest eradykacja infekcji grzybiczej. Leczenie różni się w zależności od rodzaju patogenu, stopnia zaawansowania zakażenia, stanu immunosupresji chorego, chorób współistniejących i dysfunkcji narządowych, a także kwestii związanych z działaniami niepożądanymi oraz interakcjami lekowymi.

Obecnie w Polsce świadczenia związane z leczeniem grzybic układowych mogą być rozliczane z NFZ w ramach lecznictwa szpitalnego m. in. wg różnych Jednorodnych Grup Pacjentów (JGP).

Śmiertelność w układowych zakażeniach grzybiczych sięga 30-70%.

Technologie alternatywne

Do opracowania włączono 3 publikacje wytycznych klinicznych: polskie rekomendacje diagnostyki, terapii i profilaktyki antybiotykowej zakażeń w szpitalu (Hryniewicz 2015) oraz dwie amerykańskie – IDSA *Candida* 2016 oraz IDSA *Aspergillus* 2016.

W przypadku inwazyjnej kandydozy/kandydemii wszystkie wytyczne oraz eksperci rekomendują echinokandyny (mikafunginę, kaspofunginę lub anidulafunginę) lub liposomalną amfoterycynę B (AmBisome) lub kompleks lipidowy amfoterycyny B (Abelcet), a w przypadkach mniej nasilonej neutropenii – flukonazol.

Natomiast u pacjentów z inwazyjną aspergilozą rekomendowane są: worykonazol lub izawukonazol lub liposomalna amfoterycyna B lub kompleks lipidowy amfoterycyny B; w terapii ratunkowej – również kaspofungina.

Ze względu na brak we wskazaniach izawukonazolu leczenia zakażeń wywołanych przez grzyby drożdżakowe *Candida* oraz wykazywaną w rekomendacjach nieskuteczność echinokandyn w leczeniu grzybiczych zakażeń OUN (przy braku informacji w zleceniu o zakażonych narządach pacjenta) zdecydowano, że alternatywną technologią medyczną dla zastosowania liposomalnej amfoterycyny B jest kompleks lipidowy amfoterycyny B.

Skuteczność kliniczna

W badaniach pierwotnych włączonych do analizy klinicznej skuteczność była oceniana jako:

- Fleming 2001: główny punkt końcowy – odpowiedź na leczenie.

Różnice w odpowiedzi na terapię z zastosowaniem leku AmBisome i Abelcet (kompleks lipidowy amfoterycyny B) nie były istotne statystycznie.

- Wingard 2000: częstość występowania dreszczy (chills/rigors) w dniu podania pierwszej dawki.

W przypadku leczenia lekiem AmBisome statystycznie rzadziej obserwowano wystąpienie tego punktu końcowego w porównaniu do leczenia lekiem Abelcet.

Bezpieczeństwo

W badaniach pierwotnych włączonych do analizy klinicznej bezpieczeństwo było oceniane na podstawie:

- Fleming 2001:
 - Ocena działań niepożądanych związanych z podaniem leku.
 - Ocena nefro- i hepatotoksyczności.

Statystycznie istotna częstość występowania działań niepożądanych związanych z infuzją (postać łagodna i umiarkowana) była wyższa w terapii z zastosowaniem leku Abelcet w porównaniu do AmBisome. Różnica częstości występowania nefrotoksyczności nie była istotna statystycznie. Hepatotoksyczność była istotna statystycznie w postaci łagodnej i występowała dwukrotnie częściej w grupie leczonej AmBisome. Należy zaznaczyć, że w czasie trwania badania, pacjenci mogli być jednocześnie poddani terapii z zastosowaniem innych leków, co mogło wpłynąć na wyniki dotyczące nefro- i hepatotoksyczności.

- Wingard 2000:
 - Ocena nefrotoksyczności.

Częstość występowania nefrotoksyczności w grupie leczonych lekiem AmBisome była statystycznie niższa w porównaniu do grupy pacjentów leczonych lekiem Abelcet.

W obu włączonych do analizy badaniach na wyniki bezpieczeństwa stosowania obu leków mogły mieć wpływ inne, równolegle stosowane terapie wspomagające.

Ponadto zgodnie z ChPL AmBisome najczęstsze działania niepożądane ($\geq 1/10$ os.) liposomalnej amfoterycyny B to: hipokaliemia, nudności, wymioty, dreszcze, gorączka.

Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt dla NFZ refundacji 3 tygodni terapii lekiem AmBisome (32 fiołki leku) wynosi ████████ PLN. Koszt ten jest ████████ od wyliczonego na podstawie danych z bazy leków PHARMINDEX oraz ████████ od kosztu wyliczonego na podstawie danych zawartych na stronie internetowej Holenderskiego Instytutu ds. Opieki Zdrowotnej (nl. Zorginstituut Nederland, ZN).

Ponadto oszacowano również koszty przyjętego komparatora, czyli terapii kompleksem lipidowym amfoterycyny B (Abelcet) oraz porównano je do kosztów podania liposomalnej postaci amfoterycyny B. Zgodnie z przyjętymi założeniami (średnia waga pacjenta 70 kg) oraz danymi Holenderskiego Instytutu ds. Opieki Zdrowotnej, koszt 14-dniowej terapii lekiem Abelcet wynosi: 25 452,56 PLN. Jest on ████████ od kosztu 3-tygodniowej terapii lekiem AmBisome wyliczonego na podstawie danych ze zlecenia MZ oraz niższy od wyliczonego na podstawie danych zawartych na stronie internetowej Holenderskiego Instytutu ds. Opieki Zdrowotnej.

Koszt finansowania ze środków publicznych liposomalnej amfoterycyny B (AmBisome) w ramach RDTL u 200 pacjentów przez 3 tygodnie (32 fioł.) wyniesie: ████████ PLN – uwzględniając cenę ze zlecenia MZ.

Biorąc jednak pod uwagę średnią wagę pacjenta 70 kg, koszt finansowania AmBisome u 200 chorych przez 3 tygodnie (44,1 fioł.) wyniesie: ████████ PLN – wg wyliczonej ceny za fiołkę ze zlecenia MZ, 5 490 450 PLN – wg ceny Holenderskiego Instytutu ds. Opieki Zdrowotnej (nl. Zorginstituut Nederland, ZN).

Koszt 14-dniowej terapii kompleksem lipidowym amfoterycyny B (Abelcet) dla 200 pacjentów o średniej wadze 70 kg wyniesie: 5 096 000 PLN – przy uwzględnieniu ceny ZN.

3. Przedmiot i historia zlecenia

Na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz.1373, z późn. zm.) dnia 16.10.2019 r. pismem znak: PLD.46434.4673.2019.AK Minister Zdrowia zlecił Agencji przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- AmBisome, amphotericinum B, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka à 50 mg,

we wskazaniu: grzybica układowa (ICD-10: B37), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Z dodatkowych informacji ujętych w zleceniu wynika, że wcześniejsze leczenie obejmowało m.in.: Levoxa, Ceftriaxon, Syntarpen, Augmentin, Cipronex, Gentamycyna, Doxycyklina, Zinacef, Meronem, Tygacil; po zdiagnozowaniu grzybicy itrakonazol, worykonazol.

Zgodnie z doprecyzowaniem wskazania, zakażenie dotyczy *Candida albicans* oraz *Aspergillus spp.*

Produkt leczniczy AmBisome nie jest obecnie refundowany w żadnym wskazaniu i nie podlegał wcześniej ocenie Agencji.

Tryb zlecenia

Zlecenie MZ z art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach

Źródło: Zlecenie MZ

Korespondencja z MZ

Dnia 29.10.2019 r. pismem znak: WS.422.1.2019.ZZW.AZ Agencja zwróciła się do MZ z prośbą o doprecyzowanie przedmiotowego wskazania.

W dniu 31.10.2019 r. pismem znak: PLD.46434.4673.20193.AK Ministerstwo Zdrowia wskazało, że „przedmiotowe zlecenie dotyczy dorosłego pacjenta, u którego w przebiegu choroby stwierdza się obecność *Candida albicans* oraz *Aspergillus sp.*”.

4. Problem decyzyjny

4.1. Problem zdrowotny

Definicja problemu zdrowotnego

Zakażenia grzybicze dzieli się na powierzchowne (skóra i błony śluzowe) oraz głębokie (narządowe, układowe). Grzybica układowa to stan chorobowy, w którym komórki grzyba atakują organy wewnętrzne organizmu i/lub są obecne we krwi chorego (fungemia). Układowe zakażenia grzybicze mogą dotyczyć jednego lub więcej narządów. Wywoływane są najczęściej przez grzyby z rodzaju *Candida* i *Aspergillus*.

[Źródło: Fijałkowski 2014, Biliński 2008]

Epidemiologia

Częstość grzybic układowych jest najwyższa u pacjentów poddanych przeszczepieniu narządów, przede wszystkim allogenicznym komórek krwiotwórczych (10-20% chorych) i chorych leczonych z powodu ostrych białaczek (10%).

[Źródło: Biliński 2008]

Gatunek *Candida* jest najczęstszą przyczyną zakażeń grzybiczych (70-90% wszystkich przypadków) i stanowi od 5% do 15% leczonych infekcji ogółem. Szacuje się, że 25-50% osób zdrowych jest nosicielami *Candida*, która stanowi element normalnej flory jamy ustnej. Dostępne dane epidemiologiczne wskazują, że 5-10/1000 pacjentów z grup wysokiego ryzyka (choroby nowotworowe, neutropenia, zabiegi operacyjne układu pokarmowego, wcześniaki, pacjenci powyżej 70 r.ż.) ulegnie zakażeniu układu krwionośnego z powodu *Candida* (8-10% zakażeń szpitalnych krwi).

[Źródło: OT.4322.1.2018]

Szacuje się, że za 60% inwazyjnych chorób grzybiczych u pacjentów dorosłych po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych odpowiada *Aspergillus*.

[Źródło: Dzierżanowska 2015]

Inwazyjna aspergiloza płucna jest najcięższą postacią zakażenia układu oddechowego przez grzyby z rodzaju *Aspergillus*. U około 50% pacjentów stwierdza się rozsiew grzyba do innych narządów: mózgu, wątroby, nerek, układu pokarmowego.

Aspergilozę mózgu spotyka się u 10-15% chorych z inwazyjną aspergilozą płuc. Śmiertelność w grupie pacjentów z upośledzoną odpornością jest bardzo wysoka i wynosi 95%, zaś u osób z prawidłową odpornością – 40-65%

[Źródło: Kędziora 2008]

Etiologia i patogeneza

Do wystąpienia układowych zakażeń grzybiczych predysponują przede wszystkim stany upośledzenia odporności. Najważniejszym czynnikiem sprzyjającym rozwojowi grzybicy jest neutropenia, zwłaszcza głęboka ($< 0,2 \times G/l$) i długotrwała (> 9 dni) oraz limfopenia, w tym głównie dotycząca limfocytów CD4+. Zaburzenia te mogą być wynikiem m.in. procesu chorobowego, stosowanej chemioterapii, radioterapii lub immunosupresji i predysponują pacjenta do zakażenia drożdżakami oraz grzybami pleśniowymi. Ryzyko zakażenia zwiększa również przebyta splenektomia. Dodatkowym czynnikiem sprzyjającym zakażeniom jest uszkodzenie struktury i funkcji narządów w efekcie procesu zapalnego o innej etiologii, toksycznego działania leków, diagnostycznych zabiegów chirurgicznych, stosowania cewników dożylnych, zabiegów chirurgicznych w zakresie jamy brzusznej czy klatki piersiowej. Zapalenie błony śluzowej przewodu pokarmowego i uszkodzenie skóry stanowią ryzyko zakażenia głównie drożdżakami, przebyte infekcje układu oddechowego zwiększają prawdopodobieństwo inwazyjnej aspergilozy. Zakażeniom grzybiczym towarzyszą również uszkodzenia i zaburzenia funkcji narządów w następstwie cukrzycy, niewydolności nerek i wątroby, w przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc. Istotnym czynnikiem jest długotrwałe leczenie antybiotykami, zwłaszcza o szerokim spektrum, powodujące zniszczenie endogennej flory bakteryjnej i kolonizację tych miejsc przez grzyby.

[Źródło: Biliński 2008]

Zakażenia wywołane przez grzyby drożdżakowe

Candida spp. należą do grupy grzybów drożdżopodobnych i są czwartym pod względem częstości patogenem wywołującym grzybicę u chorych leczonych w szpitalach w Stanach Zjednoczonych, a ósmym w Europie. Najczęstszym czynnikiem etiologicznym zakażeń jest *Candida albicans*, odpowiedzialna za około 60-80% zakażeń wywołanych przez *Candida spp.*, następne są: *C. tropicalis* i *C. parapsilosis*. Najczęstszą drogą inwazji *Candida* jest błona śluzowa przewodu pokarmowego i dróg oddechowych. Kolonizację błony śluzowej umożliwiają zdolności adherencyjne komórek grzyba.

Układowe zakażenia mają częściej charakter endogenny. Źródłem zakażenia jest własna flora drożdżakowa. Rzadziej zakażenia mają charakter egzogenny i są przenoszone przez personel medyczny, materiały opatrunkowe, sprzęt chirurgiczny czy anestezjologiczny.

[Źródło: Biliński 2008]

Zmniejszenie liczby neutrofilów (głównie stany immunosupresji) lub zaburzenia ich czynności (zahamowanie degranulacji [np. przez sulfonamidy] lub fagocytozy [np. przez tetracykliny, aminoglikozydy]) zwiększają ryzyko rozwoju zakażenia układowego.

Czynniki ryzyka kandydozy układowej:

- leczenie przeciwbakteryjne,
- chemioterapia,
- wentylacja mechaniczna płuc,
- leczenie immunosupresyjne, w tym kortykoterapia,
- choroba nowotworowa (zwłaszcza krwi),
- neutropenia,
- zabiegi chirurgiczne w obrębie jamy brzusznej i klatki piersiowej,
- długo utrzymywane cewniki wewnątrznaczyniowe i moczowe,
- żywienie pozajelitowe,
- rozległe obrażenia,
- noworodki i dzieci o małej masie urodzeniowej,
- zakażenie HIV z małą liczbą limfocytów CD4,
- dożylnie stosowanie narkotyków,
- marskość wątroby.

[Źródło: Szczeklik 2018]

Zakażenia wywołane przez grzyby pleśniowe

Grzyby z rodzaju *Aspergillus* (kropidlak), należące do grzybów pleśniowych, są drugą pod względem częstości grupą patogenów wywołujących grzybicę narządowe. Zakażenia kropidlakowe wywołuje najczęściej *A. fumigatus* (w 80-90%), a następnie *A. flavus*, *A. niger* i inne. Do zakażenia dochodzi zwykle drogą wziewną wskutek wdychania zarodników z powietrza.

Grzybicę układową wywołwaną przez *Aspergillus* rozwijają się niemal zawsze u osób z upośledzoną odpornością. Najważniejszym czynnikiem sprzyjającym zakażeniu jest długotrwała i głęboka neutropenia, najczęściej w wyniku stosowania cytostatyków i przewlekłego leczenia dużymi dawkami glikokortykosteroidów. Grupą najbardziej podatną na zakażenie są pacjenci po przeszczepieniu szpiku i narządów litych, chorzy leczeni z powodu nowotworów układu krwiotwórczego, zwłaszcza z powodu ostrych białaczek i chorzy z AIDS.

[Źródło: Biliński 2008]

Dodatkowymi czynnikami ryzyka aspergilozy inwazyjnej są antybiotykoterapia, duże stężenie zarodników w środowisku oraz współistnienie przewlekłych chorób płuc.

[Źródło: Szczeklik 2018]

Obraz kliniczny

Obraz kliniczny układowych zakażeń grzybiczych jest mało charakterystyczny, podobny do zakażeń o etiologii wirusowej lub bakteryjnej. W każdym przypadku prawdopodobnej infekcji grzybiczej istnieje konieczność przeprowadzenia dodatkowych badań lekowrażliwości oraz monitorowania skuteczności leczenia.

Do najczęstszych objawów klinicznych zakażenia grzybiczego należy gorączka. Podejrzenie grzybicy powinno nasuwać utrzymywanie się stanów gorączkowych u chorych z neutropenią, długotrwale leczonych antybiotykami. W około 10% przypadków zakażenia grzybicze przebiegają bez gorączki, a u około 10% chorych rozwija się wstrząs septyczny. Objawy ze strony zajętego narządu nie są specyficzne.

[Źródło: Biliński 2008]

Zakażenia wywołane przez grzyby drożdżakowe

Wspólną cechą kandydoz inwazyjnych jest wnikanie komórek grzybów do naczyń krwionośnych z następczą fungemią i zajęciem innych narządów. Kandydoza inwazyjna teoretycznie może dotyczyć każdego narządu. Wyróżnia się 4 główne formy kandydozy inwazyjnej, mogące współistnieć u jednego pacjenta:

- kandydemię,
- ostrą rozsianą kandydozę,
- przewlekłą rozsianą kandydozę (kandydozę wątrobowo-śledzionową),
- kandydozę narządową.

[Źródło: Rogalski 2010]

Kandydemia

Kandydemia dotyczy zakażenia ogólnoustrojowego grzybami z gatunku *Candida* (obecność drożdżaków we krwi). Wyróżnia się kandydemię bez zajęcia narządów wewnętrznych oraz kandydemię z zajęciem narządów wewnętrznych.

Obraz kliniczny zależy od zakresu infekcji: zakażenia błon śluzowych (pleśniawki), miejscowe zakażenia skóry, zakażenie układu oddechowego, grzybica paznokci oraz zanokcica, przewlekła śluzówkowo-skórna kandydoza, kandydoza pęcherza moczowego, kandydoza nerek (ropnie nerek, martwica brodawkowata lub fungus ball moczowodu albo miedniczek nerkowych), zapalenie otrzewnej wywołane *Candida* (może prowadzić do kandydozy krwiotwórczej), kandydoza ośrodkowego układu nerwowego (objawy podobne do bakteryjnego zapalenia opon mózgowych), kandydoza serca (przypomina bakteryjne zapalenie wsierdza, z gorączką oraz nowym lub zmiennym szmerem serca), kandydoza krwiopochodna oka (zapalenia naczyńiówki, siatkówki i wewnętrzne oka), zakażenie kości i stawów wywołane *Candida* (kręgowce zapalenie szpiku z miejscowym bólem i niską gorączką).

[Źródło: Szczeklik 2018, OT.4322.1.2018]

Rozsiana kandydoza

Objawy kliniczne rozsianej kandydozy najczęściej nie są charakterystyczne. Należą do nich: gorączka będąca często jedynym objawem kandydozy inwazyjnej, zespół ogólnoustrojowej reakcji zapalnej (ang. Systemic Inflammatory Response Syndrome, SIRS), zespół niewydolności wielonarządowej (ang. Multiple Organ Dysfunction Syndrome, MODS). Wymienione objawy najczęściej występują mimo stosowanej antybiotykoterapii o szerokim spektrum.

Niezależnie od objawów ogólnoustrojowych dla kandydozy rozsianej charakterystyczne jest powstawanie zmian skórnych (m.in. wysypka gruboguzkowa, grudki) i zmian w siatkówce widocznych w badaniu dna oka. W przebiegu ostrej postaci inwazyjnej kandydozy najczęściej dochodzi również do powstawania mikroropni (wielkości 1-5 mm), które mogą lokalizować się we wszystkich narządach.

[Źródło: Rogalski 2010]

Zakażenia wywołane przez grzyby pleśniowe

Najczęstszą postacią kliniczną zakażenia jest inwazyjna aspergiloza płucna i aspergiloza uogólniona, rzadziej występuje zapalenie zatok, zajęcie mózgu. Jeszcze inną postacią kliniczną jest grzybniak kropidlakowy, zwykle rozwijający się u chorych po przebytej gruźlicy lub pylicy płuc, sarkoidozie lub jako zejście aspergilozy płucnej.

[Źródło: Biliński 2008]

W około 5% przypadków grzybicy układuowej dochodzi do rozwoju zmian skórnych. Do pierwotnej aspergilozy skórnej dochodzi rzadko.

[Źródło: OT.4322.1.2018]

W przypadkach aspergilozy płucnej wczesnymi objawami są gorączka, suchy kaszel, bóle opłucnowe, krwioplucie.

[Źródło: Biliński 2008]

Diagnostyka

Diagnostyka zakażeń grzybiczych obejmuje następujące rodzaje analiz:

- mikrobiologiczna: hodowla, bakterioskopia bezpośrednia,
- serologiczna: wykrywanie antygenów i przeciwciał mannan/antymannan (*Candida*), galaktomannan (*Aspergillus*), glukan (*Candida/Aspergillus*), enolazy (różnicujących kolonizację od inwazji),
- obecność metabolitów: D-arabinitol (*Candida*), D-mannitol (*Aspergillus*),
- obrazowa (RTG płuc oraz tomografia komputerowa),
- histopatologiczna,
- molekularna: wykrywanie DNA i RNA metodą PCR/RT-PCR, hybrydyzacja z użyciem sond molekularnych,
- spektrografia masowa – MALDI-TOF.

W diagnostyce zawsze należy rozważyć wykonanie posiewów materiałów klinicznych takich jak: krew, płwocina, popłuczyny pęcherzykowo-oskrzelikowe, materiał szczoteczkowy, mocz (3 kolejne próbki, także przy podejrzeniu zakażenia układuowego), płyny ustrojowe takie jak płyn mózgowo-rdzeniowy, płyn z opłucnej i inne. Najważniejsze jest jednak badanie preparatu bezpośredniego materiału klinicznego z bioptatów tkankowych oraz wymazów i zeszkobin z błon śluzowych, materiału ze zmian na skórze i tkance podskórnej.

[Źródło: Dzierżanowska 2015]

Leczenie i cele leczenia systemowego w stadium uogólnienia

Celem leczenia jest eradykacja infekcji grzybiczej. Leczenie różni się w zależności od rodzaju patogenu, stopnia zaawansowania zakażenia, stanu immunosupresji chorego, chorób współistniejących i dysfunkcji narządowych, a także kwestii związanych z działaniami niepożądanymi oraz interakcjami lekowymi.

W leczeniu grzybic układowych stosuje się cztery grupy leków:

- Antybiotyki polienowe:
 - amfoterycyna B konwencjonalna (AmB),
 - amfoterycyna B liposomalna (L-AmB),
 - amfoterycyna B siarczan cholesterylu, zawiesina koloidalna (ABCD),
 - amfoterycyna B kompleks lipidowy (ABLC),
 - nystatyna.
- Azole:
 - Imidazole: ketokonazol,
 - Triazole: flukonazol, itrakonazol,
 - Nowe triazole: worykonazol, posokonazol, rawukonazol, izawukonazol.
- Antymetabolity:
 - flucytozyna.
- Echinokandyny:
 - kaspofungina,
 - mikafungina,
 - anidulafungina.

Leczenie przeciwgrzybicze powinno się kontynuować do czasu ustąpienia objawów zakażenia, uzyskania negatywnych wyników badań w kierunku obecności zakażenia, wzrostu liczby neutrofilów do wartości $> 2 \times G/l$, liczby CD4+ $> 0,4 \times G/l$ lub zakończenia leczenia immunosupresyjnego.

[Źródło: Biliński 2008]

Obecnie w Polsce świadczenia związane z leczeniem grzybic układowych mogą być rozliczane z NFZ w ramach lecznictwa szpitalnego m. in. wg różnych Jednorodnych Grup Pacjentów (JGP). Przykładowe grupy JGP przedstawiono w tabeli poniższej.

Tabela 1. Przykładowe JGP do rozliczania hospitalizacji pacjentów z inwazyjnymi zakażeniami grzybiczymi

Kod grupy	Kod produktu	Nazwa grupy	Wartość punktowa – hospitalizacja*	Liczba dni pobytu finansowana grupą – typ umowy hospitalizacja	Wartość punktowa hospitalizacji < 3 dni – typ umowy hospitalizacja/hospitalizacja planowa	Wartość punktowa osobodnia ponad ryczałt finansowany grupą – typ umowy hospitalizacja
D18	5.51.01.0004018	Zapalenie płuc nietypowe, wirusowe	4128	32	2064	229
S56	5.51.01.0016056	Posocznica o ciężkim przebiegu	8025	33	4013	286
S60	5.51.01.0016060	Choroby zakaźne niewirusowe	2293	24	1147	172
A57	5.51.01.0001057	Choroby zapalne układu nerwowego	4414	40	2207	172
	5.52.01.0000837	Zapalenie płuc u chorego w immunosupresji - diagnostyka (HRCT, bronchoskopia, bakteriologia, serologia, biopsja), leczenie bez immunoglobulinoterapii	5841	-	-	-

* 1 pkt=1 zł

** Produkt z katalogu produktów odrębnych (Załącznik 1b)

Źródło: Opracowanie własne na podstawie Załącznika 1a oraz 1b do Zarządzenia Nr 38/2019/DSOZ Prezesa NFZ z dnia z dnia 29 marca 2019 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne.

Rokowanie

Śmiertelność w układowych zakażeniach grzybiczych sięga 30-70%.

Rokowanie zależy od postaci kandydozy. W postaci skórnej i śluzówkowej rokowanie jest dobre, natomiast w narządowej i rozsianej – poważne. W kandydozie wątroby i śledziony ryzyko zgonu jest bardzo duże. Śmiertelność w przypadku kandydemii wynosi od 20-40%.

[Źródło: Szczekliak 2018]

Układowe zakażenia kropidlakowe są obciążone bardzo wysoką śmiertelnością (50-80%), będąc jedną z głównych przyczyn zgonu z przyczyn infekcyjnych u chorych po allogenicznym przeszczepieniu szpiku.

[Źródło: Biliński 2008]

Ze względu na fakt, że grzybice układowe towarzyszą często innym ciężkim chorobom, śmiertelność jest bardzo wysoka: w inwazyjnej kandydozie wynosi 30-60%, w inwazyjnej aspergilozie 60-70%.

[Źródło: Opinia K. Dzierżanowskiej-Fangrat – KK w dz. mikrobiologii lekarskiej]

4.2. Technologia wnioskowana

4.2.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 2. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie	AmBisome, 50 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji
Kod EAN	05909990800025 – 1 fiol. 50 mg + filtr membranowy 05909990800018 – 10 fiol. 50 mg + filtr membranowy
Kod ATC	J02A A01

Grupa farmakoterapeutyczna	Leki przeciwgrzybicze do stosowania ogólnego, antybiotyki
Substancja czynna	Amphotericinum B
Wnioskowane wskazanie	Grzybica układowa (ICD-10: B37)
Dawkowanie	<ul style="list-style-type: none"> ChPL: Zwykle leczenie zaczyna się od podawania dawki dobowej 1,0 mg/kg mc., a w razie konieczności stopniowo zwiększa się dawkę do 3,0 mg/kg mc. Obecnie dostępne dane nie są wystarczające do określenia dawki całkowitej i czasu trwania leczenia niezbędnego do wyleczenia grzybicy. Zwykle skumulowana dawka wynosi 1,0 do 3,0 g amfoterycyny B w liposomach, podana w ciągu 3 do 4 tygodni. Dawkę amfoterycyny B w liposomach (AmBisome) należy dobierać indywidualnie dla każdego pacjenta. Zlecenie MZ: 1,5 mg/kg/dobę
Droga podania	AmBisome należy podawać w infuzji dożylną przez 30 do 60 minut. Jeśli dawka jest większa niż 5 mg/kg mc./dobę, zaleca się infuzję dożylną trwającą 2 godziny. Zalecane stężenie amfoterycyny B do podawania w infuzji dożylną wynosi od 0,20 mg/ml do 2,00 mg/ml.
Planowany okres terapii bądź liczba cykli leczenia	<ul style="list-style-type: none"> ChPL: 3-4 tygodnie leczenia Zlecenie MZ: 3 tygodnie
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Amfoterycyna B jest makrocyklicznym, polienowym antybiotykiem przeciwgrzybiczym wytwarzanym przez promieniowce <i>Streptomyces nodosus</i>. Liposomy są zamkniętymi, kulistymi pęcherzykami zbudowanymi z różnych substancji amfifilowych, np. fosfolipidów. Fosfolipidy w roztworach wodnych układają się w dwuwarstwową błonę. Lipofilowe właściwości amfoterycyny B umożliwiają jej wbudowanie się w lipidową błonę liposomów.</p> <p>Amfoterycyna B wykazuje działanie grzybobójcze lub grzybobójcze w zależności od stężenia, jakie osiąga w płynach ustrojowych, oraz od wrażliwości komórek grzyba. Uważa się, że lek działa przez wiązanie się ze sterolami w błonie komórkowej grzybów, w następstwie czego dochodzi do zmiany przepuszczalności umożliwiającej swobodny przepływ znacznej liczby niewielkich cząsteczek. Ponieważ błony komórkowe u ssaków również zawierają związki z grupy steroli, uważa się, że uszkodzenie komórek ludzkich i komórek grzyba po podaniu amfoterycyny B może mieć podobny mechanizm.</p>

Źródło: Opracowanie własne na podstawie ChPL AmBisome oraz zlecenia MZ.

4.2.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 3. Status rejestracyjny ocenianego produktu leczniczego w Polsce

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	<p>Pozwolenie nr: 8000</p> <p>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 06.11.1998 r.</p> <p>Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 30.12.2013 r.</p>
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p>AmBisome jest wskazany do stosowania w leczeniu wymienionych niżej zakażeń grzybiczych.</p> <ul style="list-style-type: none"> Leczenie ciężkich układowych i (lub) głębokich zakażeń grzybiczych. Empiryczne leczenie w przypadkach podejrzenia zakażenia grzybiczego u pacjentów z gorączką i neutropenią, gdy gorączka nie ustąpiła po zastosowaniu antybiotyków o szerokim zakresie działania, a w odpowiednich badaniach nie było możliwe określenie wywołującej zakażenie bakterii lub wirusa. <p>Do zakażeń skutecznie leczonych produktem leczniczym AmBisome należą: rozsiana kandydoza, aspergiloza, mukormoza, kryptokokowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych.</p> <p>AmBisome nie należy stosować w leczeniu pospolitych zakażeń grzybiczych bez objawów klinicznych, rozpoznanych jedynie na podstawie dodatnich wyników prób skórnych lub badań serologicznych.</p>
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Nie dotyczy

Źródło: Opracowanie własne na podstawie ChPL AmBisome oraz zlecenia MZ.

5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioszek o objęcie refundacją

Przedstawione w niniejszym rozdziale opinie eksperckie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

W toku przygotowywania niniejszego opracowania otrzymano cztery opinie eksperckie. W związku z faktem, że niemożliwe jest przeprowadzenie ankiety za pomocą kwestionariusza EQ-5D wśród pacjentów, odpowiedzi udzielali ankietowani lekarze. Odpowiedzi udzielone przez ekspertów mogą odbiegać od tych udzielanych przez pacjentów, a co za tym idzie oszacowana w ten sposób użyteczność może odbiegać od tej szacowanej na podstawie odpowiedzi chorych.

Tabela 4. Istotność wnioskowanej technologii medycznej

Istotność wnioskowanej technologii medycznej	Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Katarzyna Dzierżanowska-Fangrat – KK w dz. mikrobiologii lekarskiej	Prof. nadzw. dr hab. n. med. Dariusz Maciejewski – KK w dz. intensywnej terapii	Prof. dr hab. n. med. Radosław Owczuk – KK w dz. anestezjologii i intensywnej terapii	Prof. dr hab. n. med. Bogusław Okopień – KK w dz. farmakologii klinicznej
Ratująca życie i prowadząca do pełnego wyzdrowienia		x		x	
Ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia		x	x	x	x
Zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi		x			x
Poprawiająca jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość		x			

Ekspertów zapytano również o stan przed i po zastosowaniu wnioskowanej interwencji oraz o następstwa choroby, a odpowiedzi zestawiono w tabelach poniżej.

Tabela 5. Opinia eksperta – stan „przed” i „po” zastosowaniu leczenia

Uzyskany stan		Zdolność poruszania się			Samoopieka			Zwykłe czynności			Ból/dyskomfort			Niepokój/przygnębienie		
		Brak problemów z chodzeniem	Jakieś problemy z chodzeniem	Brak możliwości chodzenia	Brak problemów z samoopieką	Jakieś problemy z samoopieką	Brak możliwości mycia lub ubierania się	Brak problemów z wykonywaniem zwykłych czynności	Jakieś problemy z wykonywaniem zwykłych czynności	Brak możliwości wykonywania zwykłych czynności	Brak odczuwania bólu i dyskomfortu	Umiarkowany ból lub dyskomfort	Krańcowy ból lub dyskomfort	Brak niepokoj i przygnębienia	Umiarkowany niepokój i przygnębienie	Krańcowy niepokój lub przygnębienie
Ekspert	przed			x			x			x			x			x
	po	Grzybice układowe towarzyszą innym ciężkim chorobom, dlatego jakość życia pacjentów po zastosowanym leczeniu jest bardzo różna. W związku z tym wszystkie w/w warianty są możliwe. Część pacjentów zostaje całkowicie wyleczona i ich jakość życia jest dobra, u części pozostają trwałe ubytki na zdrowiu, część umiera mimo zastosowanego leczenia. Śmiertelność w grzybicach układowych jest bardzo wysoka: w inwazyjnej kandydozie wynosi 30-60%, w inwazyjnej aspergilozie 60-70%														
Prof. dr hab. n. med. Katarzyna Dzierżanowska-Fangrat	przed			x			x			x		x				x
	po	x			x			Brak odpowiedzi			x			x		
Prof. dr hab. n. med. Dariusz Maciejewski	przed	Nie dotyczy														
	po	Nie dotyczy														
Prof. dr hab. n. med. Radosław Owczuk	przed			x			x			x			x			x
	po		x			x			x			x			x	

Tabela 6. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia (wg Ustawy o świadczeniach)

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Katarzyna Dzierżanowska-Fangrat – KK w dz. mikrobiologii lekarskiej	Prof. nadzw. dr hab. n. med. Dariusz Maciejewski – KK w dz. intensywnej terapii	Prof. dr hab. n. med. Radosław Owczuk – KK w dz. anestezjologii i intensywnej terapii	Prof. dr hab. n. med. Bogusław Okopień – KK w dz. farmakologii klinicznej
Przedwczesny zgon	x	x	x	x
Niezdolność do samodzielnej egzystencji	x		x	x
Niezdolność do pracy	x		x	x
Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba	x		x	x
Obniżenie jakości życia	x		x	x

Tabela 7. Dodatkowe opinie ekspertów dotyczące wnioskowanej technologii medycznej

Ekspert	Rokowanie pacjentów we wskazanej jednostce chorobowej
Prof. dr hab. n. med. Katarzyna Dzierżanowska- Fangrat – KK w dz. mikrobiologii lekarskiej	Grzybice układowe towarzyszą innym ciężkim chorobom, dlatego śmiertelność, mimo zastosowanego leczenia przeciwgrzybiczego jest bardzo wysoka: w inwazyjnej kandydozie wynosi 30-60%, w inwazyjnej aspergiliozie 60-70%, w mukormykozie, w zależności od postaci klinicznej, 30-90%.
Prof. nadzw. dr hab. n. med. Dariusz Maciejewski – KK w dz. intensywnej terapii	Grzybice układowe najczęściej dotyczą chorych z poważnymi schorzeniami układowymi, czego szczególnym przykładem są pacjenci hematoonkogenii. Skuteczne leczenie grzybicy jest w tym przypadku ewidentnym czynnikiem wydłużenia życia, choć zapewne nie leczy choroby podstawowej.
Prof. dr hab. n. med. Radosław Owczuk – KK w dz. anestezjologii i intensywnej terapii	Inwazyjne zakażenia grzybicze (IZG) stanowią narastający problem kliniczny u pacjentów z pierwotnymi i wtórnymi niedoborami odporności. W ostatnich latach znacząco zwiększyła się liczba chorych narażonych na tej rodzaj zakażenia, które może stanowić bezpośrednie zagrożenie dla życia. Trend ten jest związany z coraz częstszym stosowaniem procedur terapeutycznych głęboko ingerujących w układ immunologiczny człowieka. Efekty leczenia IZG, zwłaszcza u pacjentów leczonych z powodu schorzeń nowotworowych układu krwiotwórczego oraz poddawanych transplantacji komórek krwiotwórczych nadal są niezadowolające, a śmiertelność pozostaje bardzo wysoka sięgając 80% w przypadku inwazyjnej mukormykozy.
Prof. dr hab. n. med. Bogusław Okopień – KK w dz. farmakologii klinicznej	Rokowanie jest złe, obarczone znaczącym niepowodzeniem – zgon, niepełnosprawność.
Ekspert	Najbardziej dotkliwe objawy, konsekwencje choroby
Prof. dr hab. n. med. Katarzyna Dzierżanowska- Fangrat – KK W dz. mikrobiologii lekarskiej	Nie mam takich danych.
Prof. nadzw. dr hab. n. med. Dariusz Maciejewski – KK w dz. intensywnej terapii	Wstrząs septyczny o etiologii bakteryjno-grzybiczej lub grzybiczej prowadzący do śmierci chorego.
Prof. dr hab. n. med. Bogusław Okopień – KK w dz. farmakologii klinicznej	Zgon, wstrząs septyczny, niewydolność wielonarządowa.
Ekspert	Liczebność populacji docelowej
Prof. dr hab. n. med. Katarzyna Dzierżanowska- Fangrat – KK W dz. mikrobiologii lekarskiej	Nie mam takich danych.
Prof. nadzw. dr hab. n. med. Dariusz Maciejewski – KK w dz. intensywnej terapii	W lecznictwie ogólnym – pojedyncze przypadki, w intensywnej terapii kilkadziesiąt przypadków rocznie, w onkologii i hematologii – powyżej 100 przypadków rocznie.
Prof. dr hab. n. med. Bogusław Okopień – KK w dz. farmakologii klinicznej	Kilkaset osób rocznie w oddziałach: onkologii, hematologii i intensywnej terapii (razem kilka tysięcy przypadków).

6. Analiza kliniczna

6.1. Opis metodyki

W celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych dotyczących stosowania liposomalnej amfoterycyny B we wnioskowanym wskazaniu, przeszukano medyczne bazy danych: Medline, Embase, Cochrane Library. Ostatnie wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 04.10.2019 r. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Zastosowane strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 12.1. Przegląd prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji (załącznik 12.2). W przypadku rozbieżności, badania włączano/wyłączano w drodze konsensusu (100% zgodności).

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wyłączenia publikacji do niniejszego opracowania.

Populacja: dorośli pacjenci z potwierdzonym/podejrzanym, inwazyjnym zakażeniem grzybiczym, wywołanym przez grzyby z rodzaju *Candida* i *Aspergillus*.

Interwencja: Przeciwgrzybicze leczenie ustalone lub empiryczne z zastosowaniem liposomalnej formy amfoterycyny B.

Komparator: kompleks lipidowy amfoterycyny B (ABLC), z wyłączeniem:

- leków stosowanych w ocenianym wskazaniu, refundowanych w Polsce (flukonazol, itraconazol, worykonazol),
- echinokandyn (kaspofungina, anidulafungina, mikafungina),
- izawukonazolu,
- posakonazolu,
- flucytozyny,
- konwencjonalnej formy amfoterycyny B,
- ABCD (zawiesina koloidalna amfoterycyny B).

Punkty końcowe: dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ocenianej interwencji w analizowanej populacji pacjentów.

Typ badań: przeglądy systematyczne z metaanalizą; randomizowane, kontrolowane badania kliniczne.

Inne: uwzględniono publikacje w języku angielskim i polskim, z dostępnymi wynikami i pełnymi tekstami publikacji.

6.2. Opis badań włączonych do przeglądu

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono zostały przeglądy literatury, na podstawie których włączone zostały dwa badania: randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (Wingard 2000) oraz prospektywne badanie porównawcze (Fleming 2001). Poniżej przedstawiono charakterystykę badań.

6.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

Poniżej przedstawiono charakterystykę badań włączonych do opracowania.

Tabela 8. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Fleming 2001 <u>Źródło finansowania:</u> b.d.	<p>Prospektywne badanie porównawcze, przeprowadzone w okresie 08.1997 – 12.1997.</p> <p><u>Interwencja</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – Abelcet (kompleks lipidowy amfoterycyny B, ABLC) dożylnie, mediana dawki 3 mg/kg m.c./dzień; mediana długości leczenia: 10 dni. – Ambisome (liposomalna amfoterycyna B, L-AmB) dożylnie, mediana dawki 4 mg/kg m.c./dzień, mediana długości leczenia: 15 dni. <p>Pacjenci nie byli wcześniej w żaden sposób podzieleni na grupy. Podział nastąpił w momencie przydzielania pacjentów do leczenia z zastosowaniem leku Abelcet lub AmBisome. Rozdzielenie pacjentów do grup terapeutycznych dokonano poprzez Leukemia Data Management Office.</p>	<p><u>Charakterystyka populacji:</u></p> <p>75 pacjentów z białaczką, u których łącznie zidentyfikowano 82 przypadki infekcji o podejrzanym lub potwierdzonym podłożu grzybiczym.</p> <p>Do momentu rozpoczęcia badania wszyscy byli leczeni antybiotykami o szerokim spektrum działania.</p> <p>Pacjenci sklasyfikowani według kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> – gorączka niewiadomego pochodzenia (ang. fever of unknown origin, FUO): wzrost temperatury powyżej 38,3 °C, brak odpowiedzi na środki przeciwbakteryjne o szerokim spektrum działania w ciągu 48 h od podania, brak określonego źródła infekcji po badaniach krwi i RTG klatki piersiowej, – zapalenie płuc: naciek płuczny o podejrzanym podłożu infekcyjnym, – zapalenie zatok: przekrwienie zatok i zmętnienie widoczne w badaniu radiologicznym, – zapalenie tkanki łącznej: rumień i stwardnienie o podejrzanym podłożu infekcyjnym, – potwierdzone inwazyjne zakażenie grzybicze na podstawie izolacji patogenu z zainfekowanych miejsc lub identyfikacji strzępek grzyba w pobranej próbce tkanki. <p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <p>Ogółem: 75 os.</p> <ul style="list-style-type: none"> – Grupa leczona lekiem Abelcet: 43 przypadki podejrzanego/ potwierdzonego zakażenia grzybiczego: <ul style="list-style-type: none"> • FUO – 12 (28%), • zapalenie płuc o nieznanym czynniku infekcyjnym – 5 (12%), • potwierdzone zakażenie bakteryjne/wirusowe – 16 (37%), • potwierdzone zakażenie grzybicze – 10 (23%). – Grupa leczona lekiem AmBisome: 39 przypadków podejrzanego/ potwierdzonego zakażenia grzybiczego: <ul style="list-style-type: none"> • FUO – 4 (10%), 	<p><u>Odpowiedź na leczenie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – Odpowiedź całkowita: całkowite ustąpienie objawów (w szczególności gorączki). – Odpowiedź częściowa: znaczna poprawa stanu klinicznego oraz wyników badań radiologicznych w przypadku negatywnego wyniku badań na obecność patogenów grzybiczych pod koniec terapii. <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – Ostra toksyczność: działania niepożądane związane z podaniem leku, oceniane podczas pierwszej infuzji na podstawie konieczności podania określonych środków oraz wartości badania pulsu. – Przyjęto, że wzrost wartości kreatyniny i bilirubiny powyżej 50%, w stosunku do wartości wyjściowych, był określany jako nefro- i hepatotoksyczność, pod warunkiem obniżenia ich wartości

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe																																																																				
		<ul style="list-style-type: none"> zapalenie płuc o nieznanym czynnikiem infekcyjnym – 9 (23%), potwierdzone zakażenie bakteryjne/wirusowe – 19 (49%), potwierdzone zakażenie grzybicze – 7 (18%). <p><u>Wiek:</u></p> <p>– Grupa leczona lekiem Abelcet: mediana: 57.</p> <p>– Grupa leczona lekiem AmBisome: mediana: 59.</p> <p><u>Komentarz Analityków AOTMIT:</u></p> <p>Z opisu badania wynika, że pacjenci, u których rozwinął się więcej niż jeden przypadek podejranej/potwierdzonej infekcji grzybiczej byli przypisani tylko do jednego ramienia badania.</p>	<p>po odstawieniu leku.</p> <p>Istotny klinicznie wzrost wartości kreatyniny i bilirubiny zdefiniowano jako podwyższenie wartości o 2,5 mg %, uwzględniając również wpływ innych, jednocześnie stosowanych leków.</p>																																																																				
<p>Wingard 2000</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Fujisawa Healthcare, Deerfield, IL</p>	<p>Wieloośrodkowe (18 ośrodków w USA, przeprowadzone 10.1997 – 08.1998), podwójnie zaślepienie randomizowane badanie kliniczne.</p> <p><u>Interwencja</u></p> <ul style="list-style-type: none"> liposomalna amfoterycyna B (L-Amph-3, AmBisome) 3 mg/kg/d, podanie dożylnie, liposomalna amfoterycyna B (L-Amph-5, AmBisome) 5 mg/kg/d, podanie dożylnie, amfoterycyna B kompleks lipidowy (ABLC-5, Abelcet) 5 mg/kg/d, podanie dożylnie. <p>Badany lek był podawany raz dziennie przez cewnik centralny przez 120 min. Badacz, pacjenci i koordynator/zy badania nie zostali poinformowani o rodzaju stosowanego leczenia (zaślepienie).</p> <p>Zgodnie z wytycznymi protokołu leczenie kontynuowano dopóki pacjent nie został wyleczony z neutropenii (bezwzględna liczba neutrofilii ≥ 500 krwinek/mm³) lub do 3 dni po wzroście granulocytów, maksymalnie do 42 dni.</p> <p><u>Kryteria włączenia</u></p> <p>Pacjenci neutropeniczni (z liczbą neutrofilii <500 krwinek/mm³) w wieku ≥ 2 lat jeżeli mieli podejrzenie infekcji grzybiczej, tzn. obecność gorączki po minimum 72 godzinach leczenia antybakteryjnego o szerokim spektrum. Dla potrzeb selekcji pacjentów gorączka była zdefiniowana jako temperatura (oral-equivalent) $>38^{\circ}\text{C}$ mierzona 2-razy w odstępie min. 4 godzin lub 1-raz dla temperatury (oral-equivalent) $>38,5^{\circ}\text{C}$. Dodatkowo pacjenci musieli posiadać cewnik centralny lub wystarczający dostęp do żył dla wkłucia centralnego, w celu dostarczenia leku i monitorowania zmiennych dla bezpieczeństwa.</p> <p><u>Kryteria wyłączenia</u></p> <p>Pacjenci zostali wykluczeni, jeśli mieli umiarkowaną lub ciężką chorobę wątroby, zdefiniowaną przez poziom transaminazy >10 razy większy niż górny limit dla normalnego poziomu lub >5 razy wyższy niż poziom normalny całkowitej bilirubiny lub fosfatazy alkalicznej. Jednakże dopuszczone były wyjątki od tych kryteriów po konsultacji lekarz-monitor medyczny.</p> <p><u>Odchylenia od kryteriów</u> zastosowane były dla 25 pacjentów (10 w grupie L-Amph-3, 8 w grupie L-Amph-5, oraz 7 w grupie ABLC-5), z następujących powodów:</p>	<p><u>Charakterystyka populacji:</u></p> <table border="1" data-bbox="1167 630 1738 1369"> <thead> <tr> <th></th> <th>L-Amph-3</th> <th>L-Amph-5</th> <th>ABLC-5</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>n</td> <td>85</td> <td>81</td> <td>78</td> </tr> <tr> <td>Kobiety</td> <td>40%</td> <td>53%</td> <td>47%</td> </tr> <tr> <td>Wiek Med. (zakres)</td> <td>45 lat (3-74)</td> <td>44 lata (2-84)</td> <td>47 lat (2-76)</td> </tr> <tr> <td>≥ 16 lat</td> <td>82%</td> <td>83%</td> <td>83%</td> </tr> <tr> <td>PSK</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Autolog.</td> <td>25</td> <td>26</td> <td>28</td> </tr> <tr> <td>Allogen.</td> <td>13</td> <td>13</td> <td>12</td> </tr> <tr> <td>Syngen.</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Nie-PSK</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Guz lity</td> <td>5</td> <td>7</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Os. biał.</td> <td>31</td> <td>24</td> <td>26</td> </tr> <tr> <td>Chłoniak</td> <td>4</td> <td>6</td> <td>6</td> </tr> <tr> <td>Mielody.</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Szp. mn.</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>Inne</td> <td>5</td> <td>3</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>Użycie cyklospor. lub takrolimus</td> <td>13</td> <td>11</td> <td>11</td> </tr> </tbody> </table>		L-Amph-3	L-Amph-5	ABLC-5	n	85	81	78	Kobiety	40%	53%	47%	Wiek Med. (zakres)	45 lat (3-74)	44 lata (2-84)	47 lat (2-76)	≥ 16 lat	82%	83%	83%	PSK				Autolog.	25	26	28	Allogen.	13	13	12	Syngen.	1	1	0	Nie-PSK				Guz lity	5	7	1	Os. biał.	31	24	26	Chłoniak	4	6	6	Mielody.	-	-	1	Szp. mn.	1	1	2	Inne	5	3	2	Użycie cyklospor. lub takrolimus	13	11	11	<p>– Głównym punktem końcowym była częstość występowania dreszczy (chills/rigors) podczas infuzji lub do 1 godziny po infuzji, w dniu podania pierwszej dawki.</p> <p>– Parametry odpowiedzi na leczenie.</p>
	L-Amph-3	L-Amph-5	ABLC-5																																																																				
n	85	81	78																																																																				
Kobiety	40%	53%	47%																																																																				
Wiek Med. (zakres)	45 lat (3-74)	44 lata (2-84)	47 lat (2-76)																																																																				
≥ 16 lat	82%	83%	83%																																																																				
PSK																																																																							
Autolog.	25	26	28																																																																				
Allogen.	13	13	12																																																																				
Syngen.	1	1	0																																																																				
Nie-PSK																																																																							
Guz lity	5	7	1																																																																				
Os. biał.	31	24	26																																																																				
Chłoniak	4	6	6																																																																				
Mielody.	-	-	1																																																																				
Szp. mn.	1	1	2																																																																				
Inne	5	3	2																																																																				
Użycie cyklospor. lub takrolimus	13	11	11																																																																				

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe																																																
	<p>– test ciążowy niewykonany (4 pacjentki) lub wykonany poza datami [badania] (5 pacjentek),</p> <p>– RTG klatki piersiowej nie wykonane (2 pacjentów) lub wykonane poza datami [badania] (10 pacjentów),</p> <p>– wystąpienie tylko jednego pomiaru temperatury $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (2 pacjentów) lub pomiar temperatury dokonany w odstępie 2 godzin (1 pacjent),</p> <p>– uczestnictwo w badaniu dot. leczeniem nowotworu zaślepionego (1 pacjent).</p> <p>Pacjenci również nie kwalifikowali się do tego badania, jeśli:</p> <p>– mieli poziom kreatyniny w surowicy >3 mg/dL, mieli niekontrolowaną bakteriemie, otrzymali >2 dawki amfoterycyny B (systemic amphotericin B) lub preparatów zawierających amfoterycynę B w ciągu ostatnich 10 dni lub mieli przewidywane przeżycie ≤ 2 tygodnie,</p> <p>– dowody kliniczne lub inne wskazywały na głęboką lub rozsianą infekcję grzybiczą przed włączeniem do badania (jednakże pacjenci, u których stwierdzono infekcję grzybiczą na początku i zostali już zrandomizowani oraz otrzymali lek w badaniu, przed tym kiedy wyniki hodowli były dostępne, także kwalifikowali się do kontynuowania uczestnictwa w badaniu).</p> <p><u>Pacjentów stratyfikowano</u> w każdym ośrodku badawczym na podstawie stosowania („wysokie ryzyko”) lub niestosowania („niskie ryzyko”) nefrotoksycznych środków immunosupresyjnych (cyklosporyna lub takrolimus) przed randomizacją (1: 1: 1 w ośrodku badawczym) do grupy terapeutycznej.</p> <p><u>Pacjent miał zostać wycofany</u> z badania, jeśli:</p> <p>– rozwinęła się toksyczność do poziomu nie do przyjęcia,</p> <p>– był wymagany alternatywny systemowy/ ogólnoustrojowy środek przeciwgrzybiczy ze względu na kliniczne lub mikologiczne dowody pogorszenia się infekcji grzybiczej,</p> <p>– badacz zdecydował, że jest to w najlepszym interesie pacjenta, aby przerwać [udział],</p> <p>– pacjent odmówił dalszego udziału w badaniach.</p> <p><u>Skuteczność kliniczna</u> – [skuteczna] odpowiedź na leczenie była zdefiniowana jako:</p> <p>– ustąpienie gorączki podczas okresu neutropenicznego,</p> <p>– poprawa/wyleczenie u pacjentów z potwierdzoną wyjściową infekcją grzybiczą,</p> <p>– brak obecności prawdopodobnej lub udowodnionej infekcji grzybiczej powstałej podczas leczenia,</p> <p>– brak wystąpienia zgonu spowodowanego infekcją grzybiczą, zarówno podczas trwania badania lub w ciągu 7 dni od ostatniego podania badanego leku,</p> <p>– brak odstawienia badanego leku z powodu toksyczności,</p> <p>– brak podania alternatywnego środka przeciwgrzybiczego dla prawdopodobnej lub udowodnionej infekcji grzybiczej.</p>	<p><u>Dane dotyczące ekspozycji na badany lek:</u></p> <table border="1" data-bbox="1167 236 1738 1114"> <thead> <tr> <th></th> <th>L-Amph-3</th> <th>L-Amph-5</th> <th>ABLC-5</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>n</td> <td>85</td> <td>81</td> <td>78</td> </tr> <tr> <td>Śr. (SD) liczba dni przyjmo. leku</td> <td>8,6 (5,5)</td> <td>8,3 (7,4)</td> <td>7,5 (6,6)</td> </tr> <tr> <td>Liczba infuzji na pacjenta</td> <td>8,5 (5,4)</td> <td>8,2 (7,2)</td> <td>7,2 (6,4)</td> </tr> <tr> <td>Śr. (SD) Med. (zakres)</td> <td>7 (1-28)</td> <td>6 (1-40)</td> <td>5 (1-33)</td> </tr> <tr> <td>Skumul. dawka [mg/kg]</td> <td>25,0 (15,9)</td> <td>40,6 (36,7)</td> <td>35,3 (31,9)</td> </tr> <tr> <td>Śr. (SD) Med. (zakres)</td> <td>21 (3-84)</td> <td>30 (0,1-203,2)</td> <td>25 (1,1-165)</td> </tr> <tr> <td>Liczba przyjm. leków nefrotoksycznych* /liczba pacjentów</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>0</td> <td>32</td> <td>25</td> <td>27</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>31</td> <td>33</td> <td>36</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>16</td> <td>18</td> <td>13</td> </tr> <tr> <td>≥ 3</td> <td>6</td> <td>5</td> <td>2</td> </tr> </tbody> </table> <p>* Am kacyna, cisplatyna, cyklosporyna, furosemid, gentamycyna, pentamidyna, takrolimus, tobramycyna lub foskarnet sodu.</p>		L-Amph-3	L-Amph-5	ABLC-5	n	85	81	78	Śr. (SD) liczba dni przyjmo. leku	8,6 (5,5)	8,3 (7,4)	7,5 (6,6)	Liczba infuzji na pacjenta	8,5 (5,4)	8,2 (7,2)	7,2 (6,4)	Śr. (SD) Med. (zakres)	7 (1-28)	6 (1-40)	5 (1-33)	Skumul. dawka [mg/kg]	25,0 (15,9)	40,6 (36,7)	35,3 (31,9)	Śr. (SD) Med. (zakres)	21 (3-84)	30 (0,1-203,2)	25 (1,1-165)	Liczba przyjm. leków nefrotoksycznych* /liczba pacjentów				0	32	25	27	1	31	33	36	2	16	18	13	≥ 3	6	5	2	
	L-Amph-3	L-Amph-5	ABLC-5																																																
n	85	81	78																																																
Śr. (SD) liczba dni przyjmo. leku	8,6 (5,5)	8,3 (7,4)	7,5 (6,6)																																																
Liczba infuzji na pacjenta	8,5 (5,4)	8,2 (7,2)	7,2 (6,4)																																																
Śr. (SD) Med. (zakres)	7 (1-28)	6 (1-40)	5 (1-33)																																																
Skumul. dawka [mg/kg]	25,0 (15,9)	40,6 (36,7)	35,3 (31,9)																																																
Śr. (SD) Med. (zakres)	21 (3-84)	30 (0,1-203,2)	25 (1,1-165)																																																
Liczba przyjm. leków nefrotoksycznych* /liczba pacjentów																																																			
0	32	25	27																																																
1	31	33	36																																																
2	16	18	13																																																
≥ 3	6	5	2																																																

6.2.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu

Ocena jakości badań włączonych do przeglądu (Tabela 9.) została przeprowadzona na podstawie narzędzia zalecanego do oceny ryzyka błędu w badaniach włączonych do przeglądów Cochrane. Potencjalne ryzyko stronniczości badań zostało oparte na 4 kryteriach:

1. randomizacja (losowy dobór grup pacjentów),
2. ukrycie kodu alokacji (dodatkowe zabezpieczenie, oprócz zaślepienia próby, stosowane w celu wykluczenia wpływu badacza na przypisanie pacjentów do grup w randomizowanych badaniach klinicznych),
3. niekompletne dane wynikowe (niejasne wyjaśnienie lub brak kryteriów włączenia i/lub wykluczenia pacjentów),
4. zaślepienie (utrzymywanie w tajemnicy przed pacjentami i personelem rodzaju interwencji wdrożonej u poszczególnych uczestników badania).

Schemat klasyfikowania badań był następujący:

- zawarte wszystkie wyżej wymienione kryteria – niskie ryzyko stronniczości,
- brak jednego z kryteriów – umiarkowane ryzyko stronniczości,
- brak 2 lub więcej kryteriów – wysokie ryzyko stronniczości.

Tabela 9. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu

Badanie	Rok publikacji	Randomizacja	Ukrycie kodu alokacji	Niepełne dane wynikowe	Zaślepienie	Potencjalne ryzyko stronniczości
Fleming	2001	Nie	Nie	Tak	Nie	Wysokie
Wingard	2000	Tak	Tak	Tak	Tak	Niskie

Źródło: Ocena własna analityków.

6.3. Wyniki

6.3.1. Analiza skuteczności

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki badania Fleming 2001 oraz Wingard 2000. Wyniki istotne statystycznie przedstawiono pogrubioną czcionką.

W obu badaniach porównywano skuteczność oraz bezpieczeństwo terapii z zastosowaniem leku AmBisome i Abelcet. Oba badania obejmowały dorosłych pacjentów z podejrzaną/potwierdzoną infekcją grzybiczą, wywołaną m.in. przez *Candida albicans* oraz *Aspergillus spp.* Charakterystyka obu badań została przedstawiona poniżej.

6.3.1.1. Fleming 2001

W badaniu Fleming 2001, grupa osób włączonych do badania obejmowała pacjentów z białaczką, u których podejrzewano lub stwierdzono zakażenie grzybicze.

W grupie osób z potwierdzoną infekcją grzybiczą, zakażenia obejmowały różne patogeny z rodzaju *Candida* (*C. krusei*, *C. glabrata*, *C. albicans*), *Aspergillus* (*Aspergillus spp.*, *A. fumigatus*, *A. flavus*) oraz *Fusarium spp.*

W grupie osób z potwierdzoną infekcją grzybiczą, tylko u jednego pacjenta czynnikiem infekcyjnym była *C. albicans* (fungemia, pacjent leczony lekiem Abelcet). Zakażenia wywołane grzybami z rodzaju *Aspergillus* obejmowały cztery potwierdzone przypadki zakażenia (trzech pacjentów leczonych lekiem Abelcet, jeden pacjent leczony lekiem AmBisome). Szczegółowe dane związane z badaniem Fleming 2001 zostały przedstawione poniżej.

Istotne klinicznie punkty końcowe**Odpowiedź na leczenie**

17 pacjentów (21%) było leczonych z powodu potwierdzonej infekcji grzybiczej (10 w grupie leczonej lekiem Abelcet i 7 w grupie leczonej AmBisome); 30 pacjentów leczono empirycznie z powodu podejrzanej infekcji grzybiczej (nieskuteczność leczenia antybiotykami o szerokim spektrum działania); grupa ta obejmowała 17 pacjentów leczonych lekiem Abelcet i 13 leczonych lekiem AmBisome).

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę potwierdzonych przypadków zakażeń wywołanych przez *Candida albicans* i grzyby z rodzaju *Aspergillus* oraz odpowiedzi na leczenie dla tych przypadków. U pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie lub w przypadkach zgonu w trakcie trwania badania, stwierdzano niepowodzenie terapii.

Trzech pacjentów było leczonych w ramach terapii ratunkowej, jeden pacjent był poddany terapii indukcyjnej. W grupie leczonej lekiem Abelcet, terapia została przerwana u pacjenta z zakażeniem *C. albicans* z powodu wystąpienia toksyczności. U tego samego pacjenta stwierdzono częściową odpowiedź na leczenie.

Wszyscy pacjenci z infekcjami wywołanymi przez grzyby z rodzaju *Aspergillus* zostali wyłączeni z terapii z powodu toksyczności lub zgonu w trakcie trwania badania.

Charakterystyka potwierdzonych zakażeń wywołanych przez *C. albicans* i *Aspergillus* została przedstawiona w tabeli poniżej.

Tabela 10. Charakterystyka potwierdzonych przypadków zakażeń wywołanych przez *C. albicans* i *Aspergillus* oraz odpowiedzi na leczenie dla tych przypadków, Fleming 2001

Abelcet						
Rodzaj terapii	Patogen	Rodzaj infekcji	Długość leczenia [dni]	Mediana dawki [mg/kg m.c.]	Powód przerwania leczenia	Ogólna odpowiedź
Ratunkowa	<i>C. albicans</i>	Zakażenie krwi	4	5	Toksyczność	Częściowa
Terapia indukcyjna	<i>Aspergillus spp.</i>	Zapalenie tkanki łącznej	10	5	Toksyczność	Niepowodzenie
Ratunkowa	<i>A. flavus</i>	Zapalenie zatok	6	4	Zgon	Niepowodzenie
AmBisome						
Ratunkowa	<i>A. fumigatus</i>	Zapalenie płuc	16	5	Zgon	Niepowodzenie

Biorąc pod uwagę wszystkich pacjentów włączonych do badania (potwierdzone lub podejrzan zakażenie grzybicze), istotna statystycznie ogólna odpowiedź na leczenie wynosiła 63% w grupie leczonej lekiem Abelcet oraz 39% w grupie leczonej lekiem AmBisome.

W tabeli poniżej przedstawiono liczbę odpowiedzi na leczenie z podziałem na poszczególne rodzaje infekcji u wszystkich pacjentów włączonych do badania.

Tabela 11. Liczba odpowiedzi na leczenie u wszystkich pacjentów włączonych do badania, Fleming 2001

Charakterystyka	Abelcet n=43 (%)	AmBisome n=39 (%)	p
Ogólna odpowiedź	27/43 (63)	15/39 (39)	0,03
FUO	12/12 (100)	3/4 (74)	0,07
Zapalenie płuc o nieznanym czynniku infekcyjnym	4/5 (80)	5/9 (56)	0,36
Potwierdzona infekcja grzybicza	3/10 (30)	2/7 (29)	0,95
Potwierdzona infekcja bakteryjna/wirusowa	8/16 (50)	5/19 (26)	0,15
Neutropenia – poprawa	22/40 (55)	15/31 (48)	0,58

Ostateczna liczba osób, u których można było dokonać oceny wyniku końcowego, obejmowała 27 pacjentów w grupie leczonej lekiem Abelcet oraz 39 pacjentów w grupie leczonej lekiem AmBisome. W Tabeli 12. przedstawiono wyniki leczenia w obu grupach z wyszczególnieniem rodzaju terapii.

Tabela 12. Wyniki leczenia w obu grupach, Fleming 2001

Charakterystyka	Abelcet n=27 (%)	AmBisome n=39 (%)	p
Ogólna odpowiedź	19/27(70)	10/20 (50)	0,15
Leczenie empiryczne			
Ogólna odpowiedź	16/17 (94)	8/13 (62)	0,02
FUO	12/12 (100)	3/4 (75)	0,07
Zapalenie płuc (negatywny wynik w badaniu na obecność patogenu grzybiczego)	4/5 (80)	5/9 (56)	0,36
Leczenie potwierdzonej infekcji grzybiczej			
Ogólna odpowiedź	3/10 (30)	2/7 (29)	0,95
Neutropenia – poprawa (%)	15 (55)	10 (50)	0,70
Odpowiedzi w zależności od zastosowanego rodzaju terapii			
Indukcja	11/16 (69)	6/9 (67)	0,91
Ratunkowa	8/11 (73)	4/11 (36)	0,08

6.3.1.2. Wingard 2000

Istotne klinicznie punkty końcowe

Główny punkt końcowy

Jako główny punkt końcowy przyjęto częstość występowania dreszczy (chills/rigors) podczas infuzji w dniu podania pierwszej dawki. Wyniki zostały przedstawione w poniższej tabeli. W przypadku leczenia lekiem AmBisome statystycznie rzadziej obserwowano wystąpienie tego punktu końcowego w porównaniu do leczenia lekiem Abelcet.

Tabela 13. Częstość występowania dreszczy (chills/rigors) związanych z infuzją u pacjentów w dniu podania pierwszej dawki (liczba pacjentów, statystycznie istotne różnice $p \leq 0,001$ w porównaniu do ABLC-5 zostały pogrubione), Wingard 2000

Dzień 1*			
Objaw	L-Amph-3 (3 mg/kg/d), n=85 (%)	L-Amph-5 (5 mg/kg/d), n=81 (%)	ABLC-5 (5 mg/kg/d), n=78 (%)
Dreszcze (chills/rigors)	16/85 (18,8)	19/81 (23,5)	62/78 (79,5)

* Pacjentom nie podawano premedykacji, aby zapobiec reakcjom związanym z infuzją przed 1-szym dniem podania badanego leku.

Pozostałe punkty końcowe

Wyniki odpowiedzi na leczenie w analizowanym badaniu zostały przedstawione w poniższej tabeli. W analizowanym artykule nie wskazano, że różnice osiągnęły poziom istotny statystycznie.

Tabela 14. Odpowiedź na leczenie (liczba pacjentów), Wingard 2000

Odpowiedź na leczenie	L-Amph-3 (3 mg/kg/d), n=85 (%)	L-Amph-5 (5 mg/kg/d), n=81 (%)	ABLC-5 (5 mg/kg/d), n=78 (%)
Powodzenie leczenia	34 (40,0)	34 (42,0)	26 (33,3)
Niepowodzenie leczenia*	51 (60,0)	47 (58,0)	52 (66,6)

* U niektórych pacjentów występował więcej niż 1 czynnik do kwalifikacji niepowodzenia leczenia. Dla pacjentów z nieznaną odpowiedzią dla dowolnego elementu niepowodzenia, leczenie było rozważane jako niepowodzenie. Przyczyny niepowodzenia zostały przedstawione w tabeli w analizie bezpieczeństwa.

6.3.1.3. Opinie ekspertów

W poniższej tabeli zaprezentowano skuteczność praktyczną opisaną przez ekspertów klinicznych.

Tabela 15. Skuteczność praktyczna wg ekspertów klinicznych

Ekspert	Opinia
Prof. dr hab. n. med. Katarzyna Dzierżanowska-Fangrat – KK w dz. mikrobiologii lekarskiej	Amfoterycyna B ma najszersze spektrum aktywności spośród dostępnych leków przeciwgrzybiczych, a jej postać lipidowa (liposomalna) charakteryzuje się znacznie mniejszą toksycznością niż preparat klasyczny (tj. deoksyholan amfoterycyny B, Fungizone), dlatego często jest stosowana w leczeniu empirycznym u chorych z grup wysokiego ryzyka (zwłaszcza u pacjentów, u których istnieje wysokie ryzyko zakażeń grzybami pleśniowymi, tj. onko-hematologicznych, w tym pacjentów u których do zakażenia dochodzi w trakcie profilaktyki przeciwgrzybiczej z zastosowaniem pozakonazolu).
Prof. nadzw. dr hab. n. med. Dariusz Maciejewski – KK w dz. intensywnej terapii	Ze względu na chorobę zasadniczą, w przebiegu której występują grzybice układowe, skuteczność leczenia będzie zależała głównie od terapii choroby zasadniczej. AmBisome wykazuje wysoką przydatność kliniczną w wielu sytuacjach.
Prof. dr hab. n. med. Radosław Owczuk – KK w dz. anestezjologii i intensywnej terapii	Amfoterycyna B jest najstarszym stosowanym obecnie lekiem przeciwgrzybiczym. Ma bardzo szerokie spektrum terapeutyczne obejmujące zarówno grzyby drożdżopodobne, jak i grzyby pleśniowe; nadal stosunkowo rzadko obserwowana jest oporność na ten lek. Wobec powszechnie podnoszonej przez wielu autorów narastającej częstości zakażeń grzybami z gromady Zygomycota (z rzędu Mucorales) amfoterycyna B nadal pozostaje ważnym lekiem w terapii inwazyjnej choroby grzybiczej. Wprowadzenie postaci liposomalnej amfoterycyny B znacząco zredukowało toksyczność leku przy zachowaniu dużej skuteczności przeciwgrzybiczej.
Prof. dr hab. n. med. Bogusław Okopień – KK w dz. farmakologii klinicznej	Leki o działaniu grzybobójczym, szerokospektralnym (Steinbach LM, Mycoses 2017), (Tomin FS, J Pharm Pharmacol 2017), zwłaszcza w postaci liposomalnej (Stone NR, Drugs 2016).

6.3.2. Analiza bezpieczeństwa

Analiza bezpieczeństwa w obu włączonych do analizy badaniach dotyczyła nefrotoksyczności. W badaniu Fleming 2001 oceniano również działania niepożądane związane z infuzją oraz hepatotoksyczność. W obu badaniach na wyniki związane z bezpieczeństwem mogły mieć również wpływ leki stosowane w ramach jednocześnie prowadzonych terapii towarzyszących.

Szczegółowe dane związane z bezpieczeństwem terapii w obu grupach zostały przedstawione poniżej.

6.3.2.1. Analiza bezpieczeństwa na podstawie badania Fleming 2001

Autorzy publikacji Fleming 2001 oceniali bezpieczeństwo na podstawie oceny nefro- i hepatotoksyczności oraz wystąpienia działań niepożądanych podczas infuzji.

Istotnie statystycznie działania niepożądane, związane z infuzją w postaci łagodnej i umiarkowanej, częściej występowały w grupie osób leczonych lekiem Abelcet (70%) w porównaniu do grupy leczonej lekiem AmBisome (36%).

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki dla oceny bezpieczeństwa.

Tabela 16. Wyniki dla oceny bezpieczeństwa, Fleming 2001

Toksyczność	Abelcet	AmBisome	p
Ostra toksyczność	33/43 (77%)	17/39 (44)	-
Łagodna-umiarkowana DNpZzl*	30 (70%)	14 (36%)	0,002
Ciężka DNpZzl*	1 (2%)	2 (5%)	0,5
Pacjenci poddawani hemodializie	2 (5%)	1 (3%)	0,61
Nefrotoksyczność	16/40 (40%)	10/36 (28%)	0,26
Łagodna (1,5-3,0 × poziom podst.)	13 (33%)	7 (19%)	0,19
Umiarkowana (3,1-6,0 × poziom podst.)	3 (8%)	3 (8%)	0,89
Ciężka (>6,0 × poziom podst.)	0	0	-
Hepatotoksyczność	16/42 (38%)	22/37 (59%)	0,05
Łagodna (1,5-3,0 × poziom podst.)	8 (19%)	16 (43%)	0,02
Umiarkowana (>3,0 × poziom podst.)	8 (19%)	6 (16%)	0,74

* DNpZzl: Działanie niepożądane związane z infuzją

6.3.2.2. Analiza bezpieczeństwa na podstawie badania Wingard 2000

Dane dotyczące występowania nefrotoksyczności przedstawione w poniższej tabeli wskazują, że pacjenci leczeni AmBisome mieli statystycznie niższe wyniki toksyczności w porównaniu z pacjentami leczonymi Abelcet.

Tabela 17. Występowanie nefrotoksyczności (liczba pacjentów – jeśli nie wskazane inaczej, statystycznie istotne różnice p≤0,01 w porównaniu do ABLC-5 zostały pogrubione), Wingard 2000

Toksyczność	L-Amph-3 (3 mg/kg/d, n=85 (%))	L-Amph-5 (5 mg/kg/d, n=81 (%))	ABLC-5 (5 mg/kg/d, n=78 (%))
Nefrotoksyczność			
1,5 × wyjściowa wartość kreatyniny	25 (29,4)	21 (25,9)	49 (62,8)
2 × wyjściowa wartość kreatyniny	12 (14,1)	12 (14,8)	33 (42,3)
3 × wyjściowa wartość kreatyniny	5 (5,9)	5 (6,2)	21 (26,9)
Zmiana, od-wyjściowej-do-szczytowej wartości kreatyniny w surowicy (mg/dL)			
Średnia (SD)	0,5 (0,8)	0,4 (0,4)	1,0 (1,0)
Mediana (zakres)	0,3 (0–4,7)	0,2 (-0,1–2,1)	0,7 (0–5,3)
Szczytowa wartość kreatyniny (mg/dL)			
Średnia (SD)	1,3 (1,0)	1,2 (0,6)	1,8 (1,2)
Mediana (zakres)	1,1 (0,3–6,3)	0,9 (0,3–3,3)	1,5 (0,5–6,0)
>1,5	22 (25,9)	19 (23,5)	38 (48,7)
>2,0	14 (16,5)	5 (6,2)	19 (24,4)
>2,5	6 (7,1)	3 (3,7)	14 (17,9)
>3,0	6 (7,1)	1 (1,2)	10 (12,8)

W przypadku leczenia lekiem AmBisome w porównaniu do leczenia lekiem Abelcet statystycznie rzadziej obserwowano występowanie dreszczy zarówno w dniu podania pierwszej dawki leku, jak i w dniach 2-5, co przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 18.). Także wzrost temperatury o co najmniej jeden °C występował statystycznie rzadziej w przypadku obu dawek w leczeniu lekiem AmBisome w dniu podania pierwszej dawki, a przypadku dni 2-5 taką zależność zaobserwowano dla dawki AmBisome 3 mg/kg/d.

Tabela 18. Częstość występowania reakcji związanych z infuzją u pacjentów (liczba pacjentów – jeśli nie wskazane inaczej, statystycznie istotne różnice $p \leq 0,01$ w porównaniu do ABLC-5 zostały pogrubione), Wingard 2000

Reakcje związane z infuzją	Dzień 1*			Dni 2-5**		
	L-Amph-3 (3 mg/kg/d), n=85 (%)	L-Amph-5 (5 mg/kg/d), n=81 (%)	ABLC-5 (5 mg/kg/d), n=78 (%)	L-Amph-3 (3 mg/kg/d), n=85 (%)	L-Amph-5 (5 mg/kg/d), n=81 (%)	ABLC-5 (5 mg/kg/d), n=78 (%)
Dreszcze (chills/rigors)	16 (18,8)	19 (23,5)	62 (79,5)	17 (21,0)	18 (24,3)	36 (50,7)
Gorączka: wzrost temperatury $\geq 1,0^\circ\text{C}$	20 (23,5)	16 (19,8)	45 (57,7)	16 (19,8)	21 (28,45)	32 (45,1)
Nudności	9 (10,6)	7 (8,6)	9 (11,5)	8 (9,9)	11 (14,9)	8 (11,3)
Wymioty	5 (5,9)	5 (6,2)	11 (14,1)	5 (6,2)	6 (8,1)	7 (9,9)
Inne reakcje***	16 (18,8)	21 (25,9)	32 (41,0)	21 (25,9)	13 (17,6)	21 (29,6)
Razem	44 (51,8)	39 (48,1)	69 (88,5)	40 (49,4)	33 (44,6)	47 (66,2)

* Pacjentom nie podawano premedykacji, aby zapobiec reakcjom związanym z infuzją przed 1-szym dniem podania badanego leku.

** Jednakże leki zapobiegające reakcjom związanym z infuzją były dozwolone po 1-szym dniu.

*** Obejmowały one ból, nadciśnienie, tachykardię, ból w klatce piersiowej, rozszerzenie naczyń i niedociśnienie.

W Tabeli 19. przedstawiono wyniki niepowodzenia leczenia wraz z ich powodami. Statystycznie istotne różnice pomiędzy leczeniem lekiem AmBisome i Abelcet występowały w przypadku odstawienia leku z powodu toksyczności. Dane wskazują, że przerwanie leczenia było znacznie rzadsze w terapii AmBisome.

Tabela 19. Niepowodzenie leczenia i jego powody (liczba pacjentów – jeśli nie wskazane inaczej, statystycznie istotne różnice $p \leq 0,01$ w porównaniu do ABLC-5 zostały pogrubione), Wingard 2000

Wynik	L-Amph-3 (3 mg/kg/d), n=85 (%)	L-Amph-5 (5 mg/kg/d), n=81 (%)	ABLC-5 (5 mg/kg/d), n=78 (%)
Niepowodzenie leczenia*	51 (60,0)	47 (58,0)	52 (66,6)
Powód niepowodzenia:	L-Amph-3 (3 mg/kg/d), n=85 (%)	L-Amph-5 (5 mg/kg/d), n=81 (%)	ABLC-5 (5 mg/kg/d), n=78 (%)
Infekcja grzybicza			
Wyjściowa, trwała lub progresywna**	1 (1,2)	0	1 (1,3)
Pojawiająca się podczas leczenia***	3 (3,6)	2 (2,5)	3 (3,8)
Trwała gorączka	34 (40,0)	24 (29,6)	21 (26,9)
Wymagany inny środek przeciwgrzybiczy	5 (5,9)	4 (4,9)	4 (5,1)
Lek odstawiony z powodu toksyczności	11 (12,9)	10 (12,3)	25 (32,1)
Rakcje związane z infuzją	2 (2,4)	5 (6,2)	9 (11,5)
Rakcje nie związane z infuzją	9 (10,6)	5 (6,2)	16 (20,5)
Zgon związany z infekcją grzybiczą	1 (1,2)	0	3 (3,8)

* U niektórych pacjentów występował więcej niż 1 czynnik do kwalifikacji niepowodzenia leczenia. Dla pacjentów z nieznaną odpowiedzią dla dowolnego elementu niepowodzenia, leczenie było rozważone jako niepowodzenie.

** Tylko potwierdzone infekcje.

*** Spośród 9 nowo powstałych infekcji u tych 8 pacjentów, 4 zostały potwierdzone, a 5 było prawdopodobne.

6.3.2.3. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania wnioskowanego leku na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego AmBisome.

Następujące działania niepożądane powiązane ze stosowaniem produktu AmBisome, na podstawie danych pochodzących z badań klinicznych i danych uzyskanych po wprowadzeniu produktu do obrotu. Częstość występowania ustalono na podstawie analizy zbiorczych danych z badań klinicznych przeprowadzonych z udziałem 688 pacjentów leczonych produktem AmBisome, nie jest znana częstość działań niepożądanych uzyskanych w doniesieniach po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Poniżej przedstawiono działania niepożądane wymienione w ChPL AmBisome według klasyfikacji układów i narządów MedDRA i częstości występowania. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością. Do działań niepożądanych występujących bardzo często ($\geq 1/10$) należą: hipokaliemia, nudności, wymioty, dreszcze, gorączka.

Przyjęto następującą klasyfikację częstości występowania:

- bardzo często ($\geq 1/10$),
- często (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$),
- niezbyt często (od $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$),
- bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$),
- częstość nieznana nie może być określona na podstawie dostępnych danych.

Tabela 20. Działania niepożądane wymienione w ChPL AmBisome

Typ działań niepożądanych	Częstość występowania działań	Występujące działania
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	niezbyt często	małopłytkowość
	częstość nieznana	niedokrwistość
Zaburzenia układu immunologicznego	niezbyt często	reakcja anafilaktyczna
	częstość nieznana	reakcje anafilaktyczne, nadwrażliwość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	bardzo często	hipokaliemia
	często	hiponatremia, hipokalcemia, hipomagnezemia, hiperglikemia
Zaburzenia układu nerwowego	często	ból głowy
	niezbyt często	drgawki
Zaburzenia serca	często	częstoskurcz
	częstość nieznana	nagle zatrzymanie krążenia, zaburzenia rytmu serca
Zaburzenia naczyniowe	często	niedociśnienie tętnicze, rozszerzenie naczyń krwionośnych, zaczerwienienie skóry
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	często	duszność
	niezbyt często	skurcz oskrzeli
Zaburzenia żołądka i jelit	bardzo często	nudności, wymioty
	często	biegunka, ból brzucha
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	często	nieprawidłowe wyniki prób wątrobowych, hiperbilirubinemia, zwiększenie aktywności fosfatazy a kalicznej
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	często	zwiększenie stężenia kreatyniny oraz mocznika we krwi
	częstość nieznana	niewydolność lub zaburzenia czynności nerek
Choroby skóry i tkanki podskórnej	często	wysypka
	częstość nieznana	obrzęk naczynioruchowy

Typ działań niepożądanych	Częstość występowania działań	Występujące działania
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	często	bóle pleców
	częstość nieznana	rabdomioliza (związana z hipokaliemią), bóle mięśniowo-stawowe (opisywane jako bóle stawów lub bóle kości)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	bardzo często	dreszcze, gorączka
	często	ból w klatce piersiowej

Źródło: Opracowanie własne na podstawie ChPL AmBisome.

6.3.3. Ograniczenia analizy klinicznej

Analitycy Agencji zidentyfikowali następujące ograniczenia analizy oraz włączonych badań:

- Oprócz badania Wingard 2000, nie odnaleziono dowodów z najwyższego poziomu wiarygodności.
- Badanie Wingard 2000 (randomizowane, kontrolowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne) może być obciążone stronniczością ze względu na jego finansowanie przez producenta leku AmBisome.
- W badaniu Wingard 2000 główny punkt końcowy był związany z częstością występowania dreszczy przy podaniu pierwszej dawki leku. W badaniu przedstawiono wartości dla innych istotnych klinicznie punktów, jednak nie były one uwzględnione w ocenie skuteczności leków.
- Zarówno w badaniu Wingard 2000 jak i Fleming 2001, zakażenie u większości pacjentów włączonych do badania jedynie przypuszczalnie miało podłoże grzybicze.
- W obu badaniach włączonych do analizy, tylko niewielka część leczonych pacjentów miała potwierdzoną infekcję grzybiczą wywołaną przez *C. albicans* i/lub *Aspergillus spp.*
- W obu badaniach włączonych do analizy podejrzewane/potwierdzone infekcje grzybicze dotyczyły tylko części narządów/układów, które mogłyby być objęte grzybicą głęboką.
- W obu włączonych do analizy badaniach na wyniki bezpieczeństwa stosowania obu leków mogły mieć wpływ inne, równolegle stosowane terapie wspomagające.

7. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Na podstawie wyników 2 przeprowadzonych badań można zauważyć, że skuteczność liposomalnej amfoterycyny B (AmBisome) oraz kompleksu lipidowego amfoterycyny B (Abelcet) nie różni się. Dodatkowo dane wskazują, że profil bezpieczeństwa dla AmBisome jest wyższy w porównaniu do leku Abelcet.

W poniższej tabeli zaprezentowano relację korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania przedmiotowej technologii medycznej opisaną przez ekspertów klinicznych.

Tabela 21. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania przedmiotowej technologii medycznej wg ekspertów klinicznych

Ekspert	Opinia
Prof. dr hab. n. med. Katarzyna Dzierżanowska-Fangrat – KK w dz. mikrobiologii lekarskiej	Korzyści zdrowotne istotnie przewyższają ryzyko.
Prof. nadzw. dr hab. n. med. Dariusz Maciejewski – KK w dz. intensywnej terapii	Korzyść zdrowotna chorego w przypadku spełnienia innych warunków leczenia jest pełna.
Prof. dr hab. n. med. Bogusław Okopień – KK w dz. farmakologii klinicznej	Korzyści zdrowotne przewyższają ryzyko stosowania leku.

8. Konkurencyjność cenowa

W poniższej tabeli przedstawiono ceny i koszty ocenianej technologii lekowej na podstawie zlecenia MZ oraz danych rynkowych zgodnie z art. 47 e ust. 1 pkt 12 ustawy o świadczeniach.

Tabela 22. Ceny i koszty produktu leczniczego AmBisome (amphotericin B)

Źródła danych	Cena netto leku za 1 fiołkę [PLN] ^A	Cena brutto leku za 1 fiołkę [PLN] ^B	Koszt 3 tygodni terapii (32 fiołki ^C) [PLN]
wg wniosku dołączonego do zlecenia MZ	██████	██████	██████████
wg bazy leków PHARMINDEX	890,01	1 023,00	28 480,32 (netto)/ 32 736,00 (brutto)
wg bazy Holenderskiego Instytutu ds. Opieki Zdrowotnej (Zorginstituut Nederland, ZN)	622,50*		19 920,00

^A rozumiana jako cena zbytu netto

^B z uwzględnieniem VAT (8%) i marży hurtowej (5%)

^C zgodnie ze zleceniem MZ na 3 tygodnie terapii składają się 32 fiołki leku AmBisome

* cena przeliczona zgodnie ze średnim kursem walut NBP z dnia 04.11.2019 r. (1 EUR = 4,25 PLN), na podstawie: https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/kostenoverzicht/modal/amfotericine_b_oraal (dostęp: 04.11.2019), brak informacji o cenie netto/brutto

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt dla NFZ refundacji 3 tygodni terapii lekiem AmBisome wynosi: ██████ PLN. Koszt ten jest ██████ od wyliczonego na podstawie danych z bazy leków PHARMINDEX oraz ██████ od kosztu wyliczonego na podstawie danych zawartych na stronie internetowej Holenderskiego Instytutu ds. Opieki Zdrowotnej (nl. Zorginstituut Nederland, ZN).

Nie zidentyfikowano leków generycznych.

Oszacowano również koszty terapii kompleksem lipidowym amfoterycyny B (Abelcet) oraz porównano je do kosztów podania liposomalnej postaci amfoterycyny B (AmBisome) – Tabela 23.

Tabela 23. Porównanie kosztów leczenia liposomalną amfoterycyną B (AmBisome) oraz kompleksem lipidowym amfoterycyny B (Abelcet) dla pacjenta o średniej wadze 70 kg

Nr	Założenia	AmBisome (MZ)	AmBisome (ZN)	Abelcet (ZN)
#1	Średnia waga pacjenta [kg]	70	70	70
#2	Okres terapii wg wniosku MZ/ChPL [dzień]	21	21	14
#3	Dawka wg wniosku MZ/ChPL [mg/kg/d]	1,5	1,5	5
#4	Dawka dla średniej wagi pacjenta na dobę [mg] (#1 × #3)	105	105	350
#5	Dawka dla średniej wagi pacjenta podczas całego okresu leczenia [mg] (#2 × #4)	2 205	2 205	4 900
#6	Cena za jedną fiołkę [PLN]	██████	622,50*	519,44*
#7	Dawka w jednej fiołce wg ChPL [mg]	50	50	100
#8	Liczba fiołek dla średniej wagi pacjenta na dobę (#4 / #7)	2,1	2,1	3,5
#9	Liczba fiołek dla średniej wagi pacjenta podczas całego okresu leczenia (#5 / #7)	44,1	44,1	49
Nr	Obliczenia kosztowe	Koszt (brutto)	Koszt	Koszt
#10	Koszt na 1 mg [PLN] (#6 / #7)	██████	12,45	5,20
#11	Koszt leczenia na dobę [PLN] (#10 × #3)	██████	1 307,25	1 820,00
#12	Koszt całkowitego leczenia [PLN] (#10 × #4)	██████	27 452,25	25 480,00

* cena przeliczona zgodnie ze średnim kursem walut NBP z dnia 04.11.2019 r. (1 EUR = 4,25 PLN), na podstawie: https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/kostenoverzicht/modal/amfotericine_b_oraal (dostęp: 04.11.2019), brak informacji o cenie netto/brutto

Zgodnie z przyjętymi założeniami oraz danymi Holenderskiego Instytutu ds. Opieki Zdrowotnej, koszt 14-dniowej terapii lekiem Abelcet wynosi: 25 452,56 PLN. Jest on ██████ od kosztu 3-tygodniowej terapii lekiem AmBisome wyliczonego na podstawie danych ze zlecenia MZ oraz niższy od wyliczonego na podstawie danych zawartych na stronie internetowej Holenderskiego Instytutu ds. Opieki Zdrowotnej.

9. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Na podstawie opinii Pana prof. nadzw. dr hab. n. med. Dariusza Maciejewskiego – KK w dz. intensywnej terapii oszacowano, że populacja docelowa wyniesie ok. 200 chorych rocznie.

Tabela 24. Wpływ na budżet płatnika publicznego w przypadku refundacji ocenianej technologii lekowej

Źródła danych	Koszt całkowitej terapii w populacji docelowej [PLN] na 200 pacjentów	
	AmBisome (3 tyg.)	Abelcet (14 dni)
wg wniosku dołączonego do zlecenia MZ (brak danych o wadze pacjenta, 32 fiol.)	██████████	–
wg bazy leków PHARMINDEX (brak danych o wadze pacjenta, 32 fiol.)	6 547 200,00 (brutto)	–
wg wniosku dołączonego do zlecenia MZ (dla pacjenta o średniej wadze 70 kg, 44,1 fiol.)	██████████	–
wg bazy Holenderskiego Instytutu ds. Opieki Zdrowotnej (Zorginstituut Nederland, ZN) (dla pacjenta o średniej wadze 70 kg, 44,1 fiol.)	5 490 450,00	5 096 000,00

Na podstawie przyjętych założeń koszt finansowania ze środków publicznych liposomalnej amfoterycyny B (AmBisome) w ramach RDTL u 200 pacjentów przez 3 tygodnie (32 fiol.) wyniesie: ██████████ PLN – uwzględniając cenę ze zlecenia MZ, 6 547 200 PLN – przy uwzględnieniu ceny z bazy leków PHARMINDEX.

Biorąc pod uwagę średnią wagę pacjenta 70 kg, koszt finansowania AmBisome u 200 chorych przez 3 tygodnie (44,1 fiol.) wyniesie: ██████████ PLN – wg wyliczonej ceny za fiolkę ze zlecenia MZ, 5 490 450 PLN – wg ceny Holenderskiego Instytutu ds. Opieki Zdrowotnej (nl. Zorginstituut Nederland, ZN).

Koszt 14-dniowej terapii kompleksem lipidowym amfoterycyny B (Abelcet) 200 pacjentów o średniej wadze 70 kg wyniesie: 5 096 000 PLN – przy uwzględnieniu ceny ze strony Holenderskiego Instytutu ds. Opieki Zdrowotnej.

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego w związku z refundacją wnioskowanej technologii lekowej, np. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistej: ceny leku, liczby pacjentów, ich wagi czy czasu terapii.

W przypadku wydania przez Ministra Zdrowia zgody na pokrycie kosztów ocenianego leku w ramach RDTL, pacjent nie będzie ponosił kosztów tego leczenia.

10. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

10.1. Istnienie alternatywnej technologii medycznej

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Guidelines International Network, <http://www.g-i-n.net>
- Turning Research Into Practice, <https://www.tripdatabase.com>
- National Health and Medical Research Council, <http://www.nhmrc.gov.au/guidelines-publications>
- National Institute for Health and Care Excellence, <https://www.nice.org.uk/guidance>
- Agency for Health Research and Quality, <https://www.ahrq.gov/gam/index.html>
- Belgian Health Care Knowledge Centre, <http://kce.fgov.be>
- National Comprehensive Cancer Network, <http://www.nccn.org/>
- European Leukemia Net, <http://www.leukemia-net.org/>

Korzystano również z wyszukiwarki Google. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 29-30.10.2019 r. Poszukiwano najbardziej aktualnych wytycznych polskich, europejskich, międzynarodowych oraz wytycznych organizacji odnoszących się do leczenia pacjentów z grzybicą układuową.

Odnaleziono 16 publikacji. W ramach niniejszego raportu opisano najważniejsze i najbardziej aktualne rekomendacje, na które powoływali się również eksperci:

Tabela 25. Przegląd interwencji wg zagranicznych i krajowych wytycznych praktyki klinicznej dot. zakażeń *Candida*

Populacja	Rekomendowane interwencje	
	IDS A <i>Candida</i> 2016, USA, Informacja o konfliktach interesów: tak .	Rekomendacje diagnostyki, terapii i profilaktyki antybiotykowej zakażeń w szpitalu 2015, Polska, Informacja o konfliktach interesów: nie .
Kandydemia u osoby bez neutropenii	<ol style="list-style-type: none"> 1. Echinokandyna (kaspofungina: dawka nasycająca 70 mg, następnie 50 mg na dobę; mykafungina: 100 mg na dobę; anidulafungina: dawka nasycająca 200 mg, następnie 100 mg na dobę) jest zalecana jako terapia początkowa (zdecydowane zalecenie; dowody wysokiej jakości). 2. Flukonazol, dożylnie lub doustnie, dawka nasycająca 800 mg (12 mg/kg), a następnie 400 mg (6 mg/kg) na dobę jest dopuszczalną alternatywą dla echinokandyn jako terapii początkowej u wybranych pacjentów, w tym osób bez ciężkiego przebiegu choroby, z potwierdzonym zakażeniem szczepem wrażliwym na flukonazol (zdecydowane zalecenie; dowody wysokiej jakości). 3. Po 5-7 dniach leczenia echinokandydami zaleca się zmianę leku na flukonazol u chorych stabilnych klinicznie, zakażonych szczepem wrażliwym na flukonazol (np. <i>C. albicans</i>), z ujemnym powtórным posiewem krwi po rozpoczęciu leczenia przeciwgrzybiczego (silne zalecenie; dowody średniej jakości). 4. W przypadku zakażenia wywołanego przez szczep <i>C. glabrata</i>, przejście na większą dawkę flukonazolu w dawce 800 mg (12 mg/kg) na dobę lub worykonazolu 200-300 (3-4 mg/kg) dwa razy na dobę, należy rozważyć wyłącznie u pacjentów wrażliwych na flukonazol lub worykonazol (silne zalecenie; dowody niskiej jakości). 5. Lipidowa postać amfoterycyny B (3-5 mg/kg na dobę) jest rozsądną alternatywą w przypadku nietolerancji, ograniczonej dostępności lub oporności na inne leki przeciwgrzybicze (zdecydowane zalecenie; dowody wysokiej jakości). 6. Po 5-7 dniach leczenia amfoterycyną B zaleca się zmianę leku na flukonazol u chorych stabilnych klinicznie, 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Flukonazol dawka nasycająca w 1. dobie 800 mg i następnie 1 x 400 mg/dobę. 2. Jeżeli do zakażenia doszło u pacjenta wcześniej otrzymującego flukonazol lub skolonizowanego przez szczep <i>Candida spp.</i> oporny na flukonazol lub stan chorego jest ciężki, należy podać echinokandynę lub amfoterycynę B do czasu weryfikacji mykogramem. 3. Zalecane usunięcie lub wymiana linii naczyniowej centralnej. 4. Czas leczenia > 14 dni od ustąpienia objawów i uzyskania ujemnych wyników posiewów krwi.

Populacja	Rekomendowane interwencje	
	IDSA Candida 2016, USA, Informacja o konflikcie interesów: tak.	Rekomendacje diagnostyki, terapii i profilaktyki antybiotykowej zakażeń w szpitalu 2015, Polska, Informacja o konflikcie interesów: nie.
	<p>zakażonych szczepem wrażliwym na flukonazol, z ujemnym powtórным posiewem krwi po rozpoczęciu leczenia przeciwgrzybiczego (zdecydowane zalecenie; dowody wysokiej jakości).</p> <p>7. Wśród pacjentów z podejrzeniem zakażenia <i>Candida</i> opornym na azole i echinokandyne zalecany jest preparat lipidowy AmB (3-5 mg/kg na dobę) (zdecydowane zalecenie; dowody niskiej jakości).</p> <p>8. Worykonazol 400 mg (6 mg/kg) dwa razy na dobę dla 2 dawek, a następnie 200 mg (3 mg/kg) dwa razy na dobę jest skuteczny w kandydemii, ale wykazuje niewielką przewagę nad flukonazolem w początkowej terapii (zdecydowane zalecenie, dowody średniej jakości). Worykonazol jest zalecany jako doustna terapia „step-down” w wybranych przypadkach kandydemii wywołanych <i>C. krusei</i> (zdecydowane zalecenie; dowody niskiej jakości).</p>	
Kandydemia u osoby z neutropenią	<p>1. Echinokandyna (kaspofungina: dawka nasycająca 70 mg, następnie 50 mg na dobę; mykafungina: 100 mg na dobę; anidulafungina: dawka nasycająca 200 mg, a następnie 100 mg na dobę) jest zalecana jako terapia początkowa (zdecydowane zalecenie; dowody średniej jakości).</p> <p>2. Postać lipidowa AmB, 3–5 mg/kg na dobę, jest skuteczną, ale mniej atrakcyjną alternatywą ze względu na potencjalne działanie toksyczne (zdecydowane zalecenie; dowody średniej jakości).</p> <p>3. Flukonazol w dawce nasycającej 800 mg (12 mg/kg), a następnie 400 mg (6 mg/kg) na dobę, stanowi alternatywę dla pacjentów stabilnych klinicznie, którzy i nie byli wcześniej leczeni azolami (słabe zalecenie; niskie-dowody jakościowe).</p> <p>4. Flukonazol w dawce 400 mg (6 mg/kg) na dobę może być stosowany w terapii „step-down” podczas uporczywej neutropenii u klinicznie stabilnych pacjentów, zakażonych szczepem wrażliwym na flukonazol oraz udokumentowanym klirenssem krwi (słaba rekomendacja; dowody niskiej jakości).</p> <p>5. Worykonazol, 400 mg (6 mg/kg) dwa razy dziennie dla 2 dawek, a następnie 200–300 mg (3-4 mg/kg) dwa razy na dobę, można stosować w sytuacjach, w których pożądane jest dodatkowe leczenie przeciw grzybom pleśniowym (słaba rekomendacja; dowody niskiej jakości). Worykonazol może być również stosowany jako terapia zmniejszająca nasilenie objawów neutropenii u klinicznie stabilnych pacjentów, u których udokumentowano klirens krwiobiegowy i wrażliwość na worykonazol (słaba rekomendacja; dowody niskiej jakości).</p> <p>6. W przypadku zakażeń wywołanych przez <i>C. krusei</i> zaleca się echinokandynę, postać lipidową AmB lub worykonazol (zdecydowane zalecenie; dowody niskiej jakości).</p>	Brak
Przewlekła kandydoza rozsiana, kandydoza wątroby i śledziony	<p>1. Początkowa terapia postacią lipidową AmB, 3–5 mg/kg na dobę lub echinokandyna (mykafungina: 100 mg na dobę; kaspofungina: dawka nasycająca 70 mg, następnie 50 mg na dobę; lub anidulafungina: dawka nasycająca 200 mg, następnie 100 mg na dobę), przez kilka tygodni, a następnie doustny flukonazol w dawce 400 mg (6 mg/kg) na dobę, jeśli nie stwierdzono oporności na flukonazol (silne zalecenie; dowody niskiej jakości).</p>	Brak
Kandydoza w jamie brzusznej	<p>1. Wybór terapii przeciwgrzybiczej jest taki sam, jak w leczeniu kandydemii u osoby bez neutropenii (zdecydowane zalecenie; dowody średniej jakości).</p>	Brak
Kandydoza układu oddechowego	<p>1. Wzrost <i>Candida</i> z wydzielin oddechowych zwykle wskazuje na kolonizację i rzadko wymaga leczenia przeciwgrzybiczego (zdecydowane zalecenie; dowody średniej jakości).</p>	Brak
Grzybicze zapalenie	<p>1. W początkowej terapii zaleca się postać lipidową AmB, 3-5 mg/kg na dobę, z lub bez flucytozyny 25 mg/kg 4 razy</p>	Brak

Populacja	Rekomendowane interwencje	
	IDSA Candida 2016, USA, Informacja o konfliktach interesów: tak .	Rekomendacje diagnostyki, terapii i profilaktyki antybiotykowej zakażeń w szpitalu 2015, Polska, Informacja o konfliktach interesów: nie .
wsierdzia	<p>na dobę, lub echinokandyna w dużych dawkach (kaspofungina 150 mg na dobę, mykafungina 150 mg na dobę lub anidulafungina 200 mg na dobę) (zdecydowane zalecenie; dowody niskiej jakości).</p> <p>2. Terapia „step-down” flukonazolem w dawce 400-800 mg (6-12 mg/kg) na dobę jest zalecana u pacjentów stabilnych klinicznie, z potwierdzoną wrażliwością na flukonazol (zdecydowane zalecenie; dowody niskiej jakości).</p> <p>3. W przypadku zakażenia szczepem opornym na flukonazol, doustny worykonazol w dawce 200-300 mg (3-4 mg/kg) dwa razy na dobę lub pozakonazol w dawce 300 mg na dobę mogą być stosowane jako terapia „step-down” pod warunkiem potwierdzonej wrażliwości (słabe zalecenie; dowody bardzo niskiej jakości).</p>	
Grzybicze zapalenie żył	<p>1. Postać lipidowa AmB 3-5 mg/kg na dobę, lub flukonazol 400-800 mg (6-12 mg/kg) na dobę, lub echinokandyna (kaspofungina 150 mg na dobę, mykafungina 150 mg na dobę lub anidulafungina 200 mg na dobę) przez co najmniej 2 tygodnie po ustąpieniu kandydemii (jeśli jest obecna) (zdecydowane zalecenie; dowody niskiej jakości).</p> <p>2. Należy rozważyć terapię „step-down” flukonazolem w dawce 400-800 mg (6-12 mg/kg) na dobę u pacjentów, którzy początkowo odpowiedzieli na AmB lub echinokandynę, są stabilni klinicznie i wykazują wrażliwość na flukonazol (zdecydowane zalecenie; dowody niskiej jakości).</p>	Brak
Grzybicze zapalenie szpiku kostnego	<p>1. Flukonazol 400 mg (6 mg/kg) na dobę, przez 6-12 miesięcy lub echinokandyna (kaspofungina 50-70 mg na dobę lub mykafungina 100 mg na dobę lub anidulafungina 100 mg na dobę) przez co najmniej 2 tygodnie, a następnie flukonazol 400 mg (6 mg/kg) na dobę przez 6-12 miesięcy (zdecydowane zalecenie; dowody niskiej jakości).</p> <p>2. Postać lipidowa AmB, 3-5 mg/kg na dobę przez co najmniej 2 tygodnie, a następnie flukonazol, 400 mg (6 mg/kg) na dobę przez 6-12 miesięcy jest mniej rekomendowaną alternatywą (słabe zalecenie; dowody niskiej jakości).</p>	Brak
Grzybicze zapalenie stawów	<p>1. Flukonazol 400 mg (6 mg/kg) na dobę przez 6 tygodni lub echinokandyna (kaspofungina 50-70 mg na dobę, mykafungina 100 mg na dobę lub anidulafungina 100 mg na dobę) przez 2 tygodnie, a następnie flukonazol 400 mg (6 mg/kg) na dobę, przez co najmniej 4 tygodnie (zalecane zalecenie; dowody niskiej jakości).</p> <p>2. Postać lipidowa AmB, 3-5 mg/kg na dobę przez 2 tygodnie, a następnie flukonazol, 400 mg (6 mg/kg) na dobę przez co najmniej 4 tygodnie jest mniej rekomendowaną alternatywą (słabe zalecenie; dowody niskiej jakości).</p>	Brak
Kandydoza ośrodkowego układu nerwowego	<p>1. Do początkowego leczenia zaleca się postać liposomalną AmB, 5 mg/kg na dobę, z doustną flucytozyną lub bez 25 mg/kg 4 razy na dobę (zdecydowane zalecenie; dowody niskiej jakości).</p> <p>2. W przypadku terapii „step-down” po odpowiedzi organizmu pacjenta na leczenie początkowe zaleca się flukonazol w dawce 400-800 mg (6-12 mg/kg) na dobę (zdecydowane zalecenie; dowody niskiej jakości).</p>	Brak
Kandyduria bezobjawowa	<p>1. Leczenie środkami przeciwgrzybiczymi nie jest zalecane, chyba że pacjent należy do grupy wysokiego ryzyka rozsiewu; pacjenci wysokiego ryzyka obejmują pacjentów z neutropenią, niemowlęta o bardzo niskiej masie urodzeniowej (<1500 g) oraz pacjentów, którzy zostaną poddani zabiegom urologicznym (zdecydowane zalecenie; dowody niskiej jakości).</p> <p>2. Pacjentów z neutropenią należy leczyć zgodnie z zaleceniami dotyczącymi kandydemii u osoby z neutropenią (zdecydowane zalecenie; dowody niskiej jakości).</p> <p>3. Pacjentów poddawanych zabiegom urologicznym należy</p>	<p>1. U chorych bez objawów zakażenia i bez czynników sprzyjających zakażeniu, kandyduria powinna ustąpić samoistnie w okresie kilku tygodni – kilku miesięcy; leczenie nie jest zalecane, należy jedynie rozważyć wykonanie kontrolnego posiewu moczu.</p> <p>2. U pacjentów bez objawów, ale z obecnością czynników ryzyka zakażenia, kandyduria może ustąpić po ich modyfikacji lub ustąpieniu.</p> <p>3. Leczenie powinno zostać zarezerwowane dla chorych, u których stwierdzone jest zakażenie nerek lub układu zbiorczego lub istnieją silne</p>

Populacja	Rekomendowane interwencje	
	IDSA Candida 2016, USA, Informacja o konfliktach interesów: tak.	Rekomendacje diagnostyki, terapii i profilaktyki antybiotykowej zakażeń w szpitalu 2015, Polska, Informacja o konfliktach interesów: nie.
	<p>leczyć doustnie flukonazolem w dawce 400 mg (6 mg/kg) na dobę, dezoksycholanem lub konwencjonalną postacią AmB 0,3-0,6 mg/kg dziennie przez kilka dni przed zabiegiem i po nim (zdecydowane zalecenie; dowody niskiej jakości).</p>	<p>przesłanki sugerujące uogólnione zakażenie.</p> <p>4. Leczenie powinno zostać zastosowane u pacjentów wysokiego ryzyka uogólnienia zakażenia, do których należą: noworodki z niską masą urodzeniową, pacjenci z neutropenią lub chorzy poddawani zabiegom urologicznym.</p> <p>5. U chorych z neutropenią należy zastosować leczenie jak w przypadku inwazyjnego zakażenia grzybiczego (kandydemii).</p> <p>6. U pacjentów z bezobjawową kandydurią, którzy będą poddani zabiegom urologicznym, należy zastosować flukonazol w dawce 200-400 mg/dobę lub amfoterycynę B w dawce 0,3-0,6 mg/kg/dobę przez kilka dni przed i kilka dni po zabiegu.</p>
Grzybicze objawowe zapalenie pęcherza moczowego	<ol style="list-style-type: none"> 1. W przypadku szczepów wrażliwych na flukonazol zaleca się doustny flukonazol w dawce 200 mg (3 mg/kg) na dobę przez 2 tygodnie (zdecydowane zalecenie; dowody średniej jakości). 2. Szczepy <i>C. glabrata</i> odporne na flukonazol: konwencjonalna postać AmB 0,3-0,6 mg/kg na dobę przez 1-7 dni lub doustna flucytozyna, 25 mg/kg 4 razy na dobę przez 7-10 dni (zdecydowane zalecenie; dowody niskiej jakości). 3. Szczepy <i>C. krusei</i>: konwencjonalna postać AmB w dawce 0,3-0,6 mg/kg na dobę przez 1-7 dni (zdecydowane zalecenie; dowody niskiej jakości). 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Szczepy <i>Candida spp.</i> wrażliwe na flukonazol: – flukonazol 1 x 200-400 mg/dobę przez 2 tyg. 2. Szczepy <i>Candida spp.</i> odporne na flukonazol: – amfoterycyna B dożylnie 0,3-1 mg/kg/dobę: dawka jednorazowa jest wystarczająca do wyleczenia ok. 70% zakażeń, – amfoterycyna B – płukanie pęcherza moczowego: 50 mg rozpuszczone w 1 litrze sterylnej wody (stężenie 50 mg/ml) przez 7 dni; skuteczność ok. 90%; ryzyko nawrotów; ryzyko nadkażenia bakteryjnego podczas płukania, – flucytozyna przez 7-10 dni.
Grzybicze odmiedniczkowe zapalenie nerek	<ol style="list-style-type: none"> 1. W przypadku szczepów wrażliwych na flukonazol zaleca się doustny flukonazol w dawce 200-400 mg (3-6 mg/kg) na dobę przez 2 tygodnie (zdecydowane zalecenie; dowody niskiej jakości). 2. Szczepy <i>C. glabrata</i> odporne na flukonazol: konwencjonalna postać AmB, 0,3-0,6 mg/kg na dobę przez 1-7 dni z lub bez doustnej flucytozyny, 25 mg/kg 4 razy na dobę (zdecydowane zalecenie; dowody niskiej jakości). 3. Szczepy <i>C. glabrata</i> odporne na flukonazol: można rozważyć monoterapię doustną flucytozyną w dawce 25 mg/kg 4 razy na dobę przez 2 tygodnie (słabe zalecenie; dowody niskiej jakości). 4. Szczepy <i>C. krusei</i>: konwencjonalna postać AmB 0,3-0,6 mg/kg na dobę przez 1-7 dni (zdecydowane zalecenie; dowody niskiej jakości). 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Flukonazol 1 x 200-400 mg/dobę przez 2 tyg. 2. Amfoterycyna B 1 x 0,5-0,7 mg/kg/dobę przez 2 tyg.
Kandydoza sromu i pochwy	<ol style="list-style-type: none"> 1. W leczeniu niepowikłanego zapalenia sromu i pochwy wywołanego przez <i>Candida</i> zaleca się miejscowe środki przeciwgrzybicze, przy czym żaden środek nie jest lepszy od drugiego (zdecydowane zalecenie; dowody wysokiej jakości). 2. Alternatywnie, w leczeniu niepowikłanego grzybiczego zapalenia sromu i pochwy zaleca się pojedynczą doustną dawkę 150 mg flukonazolu (zdecydowane zalecenie; dowody wysokiej jakości). 3. W ciężkim ostrym zapaleniu sromu i pochwy zaleca się stosowanie flukonazolu w dawce 150 mg co 72 godziny w sumie 2 lub 3 dawki (zdecydowane zalecenie; dowody wysokiej jakości). 4. W przypadku zapalenia sromu i pochwy wywołanego przez szczepy <i>C. glabrata</i>, które nie reagują na doustne azole, alternatywą jest leczenie miejscowym dopochwowym kwasem borowym podawanym w żelatynowej kapsułce 600 mg na dobę przez 14 dni jest (zdecydowane zalecenie; dowody niskiej jakości). 5. Innym alternatywnym środkiem na zakażenie <i>C. glabrata</i> są dopochwowe czopki nystatynowe 100 000 jednostek na dobę przez 14 dni (zdecydowane zalecenie; dowody niskiej jakości). 6. Trzecią opcją w przypadku zakażenia <i>C. glabrata</i> jest 	<ol style="list-style-type: none"> 1. W zakażeniach niepowikłanych zalecane jest stosowanie środków miejscowo lub jednorazowe podanie flukonazolu 150 mg.

Populacja	Rekomendowane interwencje	
	IDSA Candida 2016, USA, Informacja o konflikcie interesów: tak.	Rekomendacje diagnostyki, terapii i profilaktyki antybiotykowej zakażeń w szpitalu 2015, Polska, Informacja o konflikcie interesów: nie.
	<p>miejscowe leczenie 17% kremem flucytozyny w monoterapii lub w połączeniu z 3% kremem AmB podawanym codziennie przez 14 dni (słabe zalecenie; dowody niskiej jakości).</p>	
Kandydoza jamy ustnej i gardła	<ol style="list-style-type: none"> 1. W przypadku łagodnej choroby zaleca się stosowanie kołaczyków klotrimazolowych w dawce 10 mg 5 razy na dobę lub tabletek podjęzykowych 50 mg z mikropazolem na słuzówkę jamy ustnej nad jamą ustną raz dziennie przez 7-14 dni (zdecydowane zalecenie; dowody wysokiej jakości). 2. Alternatywy dla łagodnych chorób obejmują: zawiesinę nystatyny (100 000 U/mL) 4-6 ml 4 razy dziennie, lub 1-2 pastylki nystatyny (200 000 U każda) 4 razy dziennie, przez 7-14 dni (zdecydowane zalecenie; dowody średniej jakościowe). 3. W przypadku umiarkowanej i ciężkiej choroby zaleca się doustny flukonazol w dawce 100-200 mg na dobę przez 7-14 dni (zdecydowane zalecenie; dowody wysokiej jakości). 4. W przypadku szczepu opornego na flukonazol zaleca się roztwór itrakonazolu 200 mg raz na dobę lub zawiesinę pozakonazolu 400 mg dwa razy na dobę przez 3 dni, a następnie 400 mg na dobę, przez okres do 28 dni (zdecydowane zalecenie; dowody średniej jakości). 5. Alternatywami dla szczepu opornego na flukonazol są worykonazol 200 mg dwa razy na dobę, zawiesina doustna konwencjonalna postać AmB, 100 mg/ml 4 razy na dobę (zdecydowane zalecenie; dowody średniej jakości). 6. Inne alternatywy dla szczepu opornego na leczenie: echinokandyna dożylna (kaspofungina: dawka nasycająca 70 mg, następnie 50 mg na dobę; mikafungina: 100 mg na dobę; lub anidulafungina: dawka nasycająca 200 mg, następnie 100 mg na dobę) lub dożylna konwencjonalna postać AmB, 0,3 mg/kg na dobę (słaba rekomendacja; dowody średniej jakości). 7. Przewlekłe leczenie supresyjne jest zwykle niepotrzebne. Jeśli jest to wymagane u pacjentów z nawracającymi zakażeniami, zaleca się flukonazol w dawce 100 mg 3 razy w tygodniu (zdecydowane zalecenie; dowody wysokiej jakości). 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Zalecane jest stosowanie miejscowe klotrimazolu lub nystatyny, ewentualnie flukonazolu 1 x 100-200 mg/dobę; w cięższych zakażeniach zalecane jest stosowanie flukonazolu. 2. Czas leczenia 7-14 dni.
Kandydoza przełyku	<ol style="list-style-type: none"> 1. Zawsze wymagana jest ogólnoustrojowa terapia przeciwgrzybicza (zdecydowane zalecenie; dowody wysokiej jakości). 2. Zaleca się doustny flukonazol 200-400 mg (3-6 mg/kg) na dobę, przez 14-21 dni (zdecydowane zalecenie; dowody wysokiej jakości). 3. W przypadku złej tolerancji terapii doustnej należy rozpocząć leczenie dożylne: flukonazol 400 mg (6 mg/kg) na dobę, lub echinokandyna (mykafungina 150 mg na dobę, kaspofungina dawka nasycająca 70 mg, następnie 50 mg na dobę lub anidulafungina 200 mg na dobę) (zalecane zalecenie; dowody wysokiej jakości). 4. Mniej preferowaną alternatywą dla pacjentów, którzy nie tolerują leczenia doustnego, jest konwencjonalna postać AmB w dawce 0,3-0,7 mg/kg na dobę (zdecydowane zalecenie; dowody średniej jakości). 5. Należy rozważyć deeskalację leczenia do doustnego flukonazolu 200-400 mg (3-6 mg/kg) na dobę, gdy pacjent będzie w stanie tolerować doustne przyjmowanie leku (zdecydowane zalecenie; dowody średniej jakości). 6. W przypadku oporności na flukonazol zaleca się stosowanie roztworu itrakonazolu 200 mg na dobę, lub worykonazol 200 mg (3 mg/kg) dwa razy na dobę dożylnie lub doustnie przez 14-21 dni (zdecydowane zalecenie; dowody wysokiej jakości). 7. Alternatywami dla szczepu opornego na flukonazol są echinokandyna (mykafungina: 150 mg na dobę; kaspofungina: dawka nasycająca 70 mg, następnie 50 mg 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Flukonazol 1 x 200-400 mg. 2. Czas leczenia 14-21 dni. 3. W przypadku izolacji <i>Candida spp.</i> opornych na flukonazol – stosować echinokandynę lub amfoterycynę B.

Populacja	Rekomendowane interwencje	
	IDSA Candida 2016, USA, Informacja o konflikcie interesów: tak .	Rekomendacje diagnostyki, terapii i profilaktyki antybiotykowej zakażeń w szpitalu 2015, Polska, Informacja o konflikcie interesów: nie .
	na dobę; lub anidulafungina: 200 mg na dobę) przez 14-21 dni, lub konwencjonalna postać AmB, 0,3-0,7 mg/kg na dobę przez 21 dni (zdecydowane zalecenie; dowody wysokiej jakości). 8. W przypadku oporności na leczenie flukonazolem można rozważyć leczenie zawiesiną pozakonazolu 400 mg dwa razy na dobę lub tabletkami o przedłużonym uwalnianiu 300 mg raz na dobę (słaba rekomendacja; dowody niskiej jakości). 9. U pacjentów z nawracającym zapaleniem przetyku zaleca się przewlekłą supresyjną terapię flukonazolem w dawce 100-200 mg 3 razy w tygodniu (zdecydowane zalecenie; dowody wysokiej jakości).	

Tabela 26. Przegląd interwencji wg zagranicznych wytycznych praktyki klinicznej dot. zakażeń *Aspergillus*

IDSA Aspergillus 2016, USA, Informacja o konflikcie interesów: tak .	
Populacja	Rekomendowane interwencje
Inwazyjna aspergiloza płucna (ang. invasive pulmonary aspergillosis, IPA)	<u>Terapia podstawowa:</u> 1. Worykonazol (6 mg/kg dożylnie co 12 godzin przez 1 dzień, a następnie 4 mg/kg dożylnie co 12 godzin; terapię doustną można stosować w dawce 200-300 mg co 12 godzin lub w dawce zależnej od masy ciała w przeliczeniu na mg/kg). <u>Terapia alternatywna:</u> 1. Pierwotna: Postać liposomalna AmB (3-5 mg/kg/dzień, dożylnie), izawukonazol 200 mg co 8 godzin przez 6 dawek, następnie 200 mg na dobę. 2. Ratunkowa: kompleks lipidowy AmB (ABLC) (5 mg/kg/dzień, dożylnie), kaspofungina (70 mg/dzień, dożylnie × 1, następnie 50 mg/dzień, dożylnie), mykafungina (100-150 mg/dzień, dożylnie), pozakonazol (zawiesina doustna: 200 mg trzy razy na dobę; tabletki: 300 mg dwa razy na dobę pierwszego dnia, następnie 300 mg na dobę; dożylnie: 300 mg dwa razy na dobę pierwszego dnia, a następnie 300 mg na dobę, zawiesina itrakonazolu (200 mg doustnie co 12 godzin). <u>Komentarz:</u> 1. Podstawowa terapia skojarzona nie jest rutynowo zalecana; u poszczególnych pacjentów można rozważyć dodanie innego środka lub zmianę na inną klasę leków w celu leczenia ratunkowego; ograniczone doświadczenie kliniczne odnotowano w przypadku anidulafunginy.
Inwazyjna aspergiloza zatok	<u>Terapia podstawowa:</u> 1. Jak w IPA. <u>Terapia alternatywna:</u> 2. Jak w IPA.
Aspergiloza tchawiczo-oskrzelowa	<u>Terapia podstawowa:</u> 1. Jak w IPA. <u>Terapia alternatywna:</u> 2. Przydatny może być pomocniczy wziewna postać AmB.
Aspergiloza ośrodkowego układu nerwowego	<u>Terapia podstawowa:</u> 1. Jak w IPA. <u>Terapia alternatywna:</u> 2. Jak w IPA. 3. Resekcja chirurgiczna może być korzystna w wybranych przypadkach <u>Komentarz:</u> Ta infekcja wiąże się z najwyższą śmiertelnością; interakcje leków z terapią przeciwdrgawkową.
Aspergiloza w obrębie serca (zapalenie wsierdzia, zapalenie osierdzia i zapalenie mięśnia sercowego)	<u>Terapia podstawowa:</u> 1. Jak w IPA. <u>Terapia alternatywna:</u> 2. Jak w IPA.
Grzybicze zapalenie szpiku kostnego oraz septyczne zapalenie stawów	<u>Terapia podstawowa:</u> 1. Jak w IPA. <u>Terapia alternatywna:</u> 2. Jak w IPA.

IDSA Aspergillus 2016, USA, Informacja o konfliktach interesów: tak.	
Populacja	Rekomendowane interwencje
Aspergiloza otrzewnej	<p><u>Terapia podstawowa:</u></p> <p>1. Jak w IPA.</p> <p><u>Terapia alternatywna:</u></p> <p>2. Jak w IPA.</p>
Empiryczna i zapobiegawcza terapia przeciwgrzybicza	<p><u>Terapia podstawowa:</u></p> <p>1. W empirycznej terapii przeciwgrzybiczej: postać liposomalna AmB (3 mg/kg/dzień, dożylnie), kaspofungina (70 mg pierwszego dnia, dożylnie, następnie 50 mg/dzień, dożylnie), mykafungina (100 mg na dobę), worykonazol (6 mg/kg, dożylnie, co 12 godzin) pierwszego dnia, a następnie 4 mg/kg dożylnie co 12 godzin; terapię doustną można stosować przy 200-300 mg co 12 godzin lub 3-4 mg/kg co 12 godzin).</p> <p><u>Terapia alternatywna:</u></p> <p>2. Brak.</p>

10.1.1. Opinie ekspertów

W poniższej tabeli przedstawiono odpowiedzi ekspertów w zakresie technologii stosowanych w ocenianym wskazaniu w Polsce.

Tabela 27. Przegląd interwencji stosowanych w ocenianym wskazaniu wg ekspertów klinicznych

Technologia	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w ocenianym wskazaniu
Ekspert	
Prof. dr hab. n. med. Katarzyna Dzierżanowska-Fangrat – KK w dz. mikrobiologii lekarskiej	<p>W leczeniu empirycznym grzybic układowych w Polsce, w zależności od sytuacji klinicznej i spodziewanej etiologii stosuje się następujące leki:</p> <ul style="list-style-type: none"> – u pacjentów stabilnych hemodynamicznie, bez neutropenii, nie przyjmujących wcześniej leków przeciwgrzybiczych z podejrzeniem inwazyjnej kandydozy/kandydemii – flukonazol; – u pacjentów niestabilnych hemodynamicznie i/lub z neutropenią i/lub leczonych wcześniej lekiem przeciwgrzybiczym z podejrzeniem inwazyjnej kandydozy/kandydemii – echinokandyny (mikafunginę, kaspofunginę lub anidulafunginę) lub liposomalną amfoterycynę B (AmBisome) lub kompleks lipidowy amfoterycyny B (Abelcet); – u pacjentów z podejrzeniem inwazyjnej aspergilozy – worykonazol lub izawukonazol lub liposomalną amfoterycynę B lub kompleks lipidowy amfoterycyny B; – u pacjentów z podejrzeniem mukormykozy – liposomalną amfoterycynę B lub kompleks lipidowy amfoterycyny B lub pozakonazol.
Prof. nadzw. dr hab. n. med. Dariusz Maciejewski – KK w dz. intensywnej terapii	<p>Abelcet 5 mg/kg (14-20 dni)</p> <p>Amphocil 1 do 4 mg/kg</p> <p>Kaspofungina 70 mg-50 mg/24 h</p> <p>Wybór leku często uwzględnia zmienną penetrację do poszczególnych biocenoz (CUN, płuca, trzewia, kości).</p>
Prof. dr hab. n. med. Bogusław Okopień – KK w dz. farmakologii klinicznej	Brak aktywnego leczenia, leczenie empiryczne echinokandynami, obserwacja.
Technologia	Najtańsza technologia stosowana obecnie w Polsce w ocenianym wskazaniu
Ekspert	
Prof. dr hab. n. med. Katarzyna Dzierżanowska-Fangrat – KK w dz. mikrobiologii lekarskiej	Najtańsze jest leczenie flukonazolem, ale ma ono bardzo wąskie zastosowanie – tylko u pacjentów stabilnych hemodynamicznie, bez neutropenii, nie leczonych wcześniej lekiem przeciwgrzybiczym, u których nie podejrzewa się udziału grzybów pleśniowych. W Polsce dostępny jest także tani preparat deoksycholanu amfoterycyny B (Fungizone), ale ze względu na bardzo dużą toksyczność (zwłaszcza nefrotoksyczność) jego zastosowanie jest bardzo ograniczone – nie jest rekomendowany w wytycznych terapii inwazyjnych zakażeń grzybiczych (lub jego stosowanie jest przeciwwskazane).
Prof. nadzw. dr hab. n. med. Dariusz Maciejewski – KK w dz. intensywnej terapii	Leczenie jest zależne od najczęściej domniemanego czynnika etiologicznego i pierwotnej przyczyny zachorowania, z uwzględnieniem specyfiki chorych onkohematologicznych. Diagnostyka laboratoryjna jest najczęściej ograniczona (galaktomannan 1,3 -Bd glukan i przeciwciała galaktomannanowe). Pomocne jest też wnioskowanie kliniczne wynikające z diagnostyki obrazowej i badań podstawowych. Wówczas najtańszym sposobem leczenia ciężkich inwazyjnych grzybic jest podaż amfoterycyny B (deoksycholate), ponieważ częstość oporności przeciwgrzybiczej na ten lek jest niska choć występuje (<i>C.glabrata</i> , <i>C.kruzei</i> , <i>Fusarium sp.</i>) w połączeniu z klinicznie wysoką skutecznością. Jednak stosowanie leku jest ograniczone, a czasami niemożliwe ze względu na jego wysoką toksyczność w stosunku do narządów miękkich i związane z infuzją działania niepożądane.

Prof. dr hab. n. med. Bogusław Okopień – KK w dz. farmakologii klinicznej	Obserwacja.
Technologia Ekspert	Technologia uważana za najskuteczniejszą wśród stosowanych w Polsce w ocenianym wskazaniu
Prof. dr hab. n. med. Katarzyna Dzierżanowska-Fangrat – KK w dz. mikrobiologii lekarskiej	<p>W terapii inwazyjnej kandydozy/kandydemii za najskuteczniejsze uznaje się leczenie echinokandynami (m kaspofunginą, kaspofunginą lub anidulafunginą) lub liposomalną amfoterycyną B.</p> <p>W terapii inwazyjnej aspergilozy – worykonazol, izawukonazol lub liposomalną amfoterycynę B lub kompleks lipidowy amfoterycyny B.</p> <p>W terapii mukormykozy – liposomalną amfoterycynę B, kompleks lipidowy amfoterycyny B lub pozakonazol lub izawukonazol.</p> <p>Skuteczność znajduje odzwierciedlenie w sile i jakości zaleceń zawartych w rekomendacjach:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Frederic Tissot, Samir Agrawal, Livio Pagano, Georgios Petrikos, Andreas H. Groll, Anna Skiada, Cornelia Lass-Flörl, Thierry Calandra, Claudio Viscoli, Raoul Herbrecht: ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients. <i>Haematologica</i> 2017; 102: 433-444. 2. Ullmann AJ, Aguado JM, Arikan-Akdagli S, Denning DW, et al. Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. <i>Clin Microbiol Infect.</i> 2018 May;24 Suppl 1:e1-e38. 3. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, et al. Executive Summary: Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. <i>Clin Infect Dis.</i> 2016;62(4):409-17. 4. Martin-Loeches I, Antonelli M, Cuenca-Estrella M, et al. ESICM/ESCMID task force on practical management of invasive candidiasis in critically ill patients. <i>Intensive Care Med.</i> 2019;45(6):789-805.
Prof. nadzw. dr hab. n. med. Dariusz Maciejewski – KK w dz. intensywnej terapii	<p>Trudno wskazać jedną wybraną technologię z powodów określonych powyżej (brak skutecznej i szybkiej diagnostyki). Leczenie opiera się o podejrzenie etiologiczne i doświadczenie kliniczne zlecającego lekarza.</p> <p>AmBisome jest skuteczny w najczęstszej etiologii grzybic układowych.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Stone NR et al. Liposomal Amphotericin B (AmBisome®): A Review of the Pharmacokinetics, pharmacodynamics, Clinical Experience and Future Directions. <i>Drugs.</i> 2016;76(4):485-500. 2. Matthalou DK et al. How to treat fungal infections in ICJ patients <i>BMC Infect Dis</i> 2015, 15(205). 3. Pappas PG et al. „Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America.” <i>Clinical Infectious Diseases</i>, 2009; 48: 503-535.
Prof. dr hab. n. med. Bogusław Okopień – KK w dz. farmakologii klinicznej	Echinokandyny – leki przeciwgrzybicze o szerokim spektrum działania, rekomendowane przez Surviving Sepsis Campaign przy podejrzeniu wstrząsu o etiologii grzybiczej.
Technologia Ekspert	Technologia rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego uznawanych w Polsce w ocenianym wskazaniu
Prof. dr hab. n. med. Katarzyna Dzierżanowska-Fangrat – KK w dz. mikrobiologii lekarskiej	<p>W terapii inwazyjnej kandydozy/kandydemii rekomenduje się leczenie echinokandynami (mikafunginą, kaspofunginą lub anidulafunginą) – poziom rekomendacji AI/All lub liposomalną amfoterycyną B – poziom rekomendacji AI/All.</p> <p>W terapii inwazyjnej aspergilozy – worykonazol – poziom rekomendacji AI, izawukonazol – poziom rekomendacji AI lub liposomalną amfoterycynę B – poziom rekomendacji BI/BIl lub kompleks lipidowy amfoterycyny B – poziom rekomendacji BII/CIll.</p> <p>W terapii mukormykozy – liposomalną amfoterycynę B – poziom rekomendacji BII, kompleks lipidowy amfoterycyny B – poziom rekomendacji BII lub pozakonazol – poziom rekomendacji CIII lub izawukonazol.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Frederic Tissot, Samir Agrawal, Livio Pagano, Georgios Petrikos, Andreas H. Groll, Anna Skiada, Cornelia Lass-Flörl, Thierry Calandra, Claudio Viscoli, Raoul Herbrecht: ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients. <i>Haematologica</i> 2017; 102: 433-444. 2. Ullmann AJ, Aguado JM, Arikan-Akdagli S, Denning DW, et al. Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. <i>Clin Microbiol Infect.</i> 2018 May;24 Suppl 1:e1-e38. 3. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, et al. Executive Summary: Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. <i>Clin Infect Dis.</i> 2016;62(4):409-17. 4. Martin-Loeches I, Antonelli M, Cuenca-Estrella M, et al. ESICM/ESCMID task force on practical management of invasive candidiasis in critically ill patients. <i>Intensive Care Med.</i> 2019;45(6):789-805.
Prof. nadzw. dr hab. n. med. Dariusz Maciejewski – KK w dz. intensywnej terapii	<p>Wszystkie pochodne amfoterycyny B z uwzględnieniem pierwotnej lokalizacji schorzenia i jak najniższej toksyczności.</p> <p>Dzierżanowska D. i wsp. Inwazyjne zakażenia grzybicze, alfa medica press 2014.</p>

<p>Prof. dr hab. n. med. Radosław Owczuk – KK w dz. anestezjologii i intensywnej terapii</p>	<p>Zgodnie z rekomendacjami wielu gremiów eksperckich (m.in. ECIL – The European Conference on Infections in Leukemia, IDSA – Infectious Diseases Society of America) liposomalna amfoterycyna B (LAmB) jest rekomendowana w terapii ratunkowej w przypadku inwazyjnej aspergilozy, gdy obserwowana jest oporność na worykonazol lub stwierdza się złą tolerancję leku. Z uwagi na dobrą penetrację do OUN, stanowi także element terapii ratunkowej po nieskutecznym zastosowaniu worykonazolu w leczeniu aspergilozy OUN. LAmB jest też rekomendowana jako element terapii skojarzonej z kaspofunginą w salvage therapy w sytuacji dużego zaawansowania procesu w momencie rozpoznania.</p>
<p>Prof. dr hab. n. med. Bogusław Okopień – KK w dz. farmakologii klinicznej</p>	<p>Echinokandyny } Amfoterycyna B } Surviving Sepsis Campaigne 2016</p>

Dodatkowo dnia 31.10.2019 r. wystąpiono do Pani prof. dr hab. n. med. Katarzyny Dzierżanowskiej-Fangrat – KK w dz. mikrobiologii lekarskiej o opinię uzupełniającą w zakresie alternatywnej technologii przy uwzględnieniu rodzajów grzybów (*Candida* i *Aspergillus*) oraz dotychczasowego leczenia pacjenta.

Odpowiedź: „W takim przypadku najlepszą alternatywą dla liposomalnej amfoterycyny B byłby kompleks lipidowy amfoterycyny B (Abelcet), ewentualnie izawukonazol.”

10.1.2. Uzasadnienie wyboru technologii alternatywnej

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi oraz rekomendacjami ekspertów, komparatorami dla terapii liposomalną amfoterycyną B mogłyby być: kompleks lipidowy amfoterycyny B, izawukonazol oraz kaspofungina.

Zgodnie z ChPL Cresemba, izawukonazol wskazany jest u osób dorosłych w leczeniu inwazyjnej aspergilozy oraz mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest uznane za właściwe. We wskazaniach brak jest leczenia zakażeń wywołanych przez grzyby drożdżakowe *Candida* (zgodnie z wnioskiem terapia powinna obejmować zarówno zakażenie *Candida* jak i *Aspergillus*). Lek jest zarejestrowany w Unii Europejskiej. Istnieje możliwość sprowadzenia leku do Polski w ramach importu docelowego.

[Źródło: ChPL Cresemba]

Wytyczne IDSA 2016 wskazują, że pomimo skuteczności echinokandyn w terapii ratunkowej aspergilozy (samodzielnie lub w kombinacji), nie są one zalecane do rutynowego stosowania jako monoterapia w pierwotnym leczeniu zakażeń wywołanych przez grzyby pleśniowe (zdecydowane zalecenie; dowody średniej jakości). Zgodnie z publikacją British Medical Association oraz Royal Pharmaceutical Society, echinokandyny nie są skuteczne w leczeniu grzybiczych zakażeń OUN. Ponadto, zarówno mikafungina, jak i anidulafungina nie są rekomendowane w leczeniu aspergilozy.

Według ChPL kaspofungina jest zarejestrowana w Polsce w następujących wskazaniach:

- leczenie inwazyjnej kandydozy u pacjentów dorosłych lub dzieci i młodzieży;
- leczenie inwazyjnej aspergilozy u pacjentów dorosłych lub dzieci i młodzieży, u których występuje oporność lub nietolerancja leczenia amfoterycyną B, preparatami lipidowymi amfoterycyny B i (lub) itrakonazolem. Brakiem odpowiedzi na terapię jest progresja zakażenia lub brak poprawy klinicznej po co najmniej 7 dniach właściwego leczenia przeciwgrzybiczego w dawkach terapeutycznych;
- leczenie empiryczne przy podejrzeniu zakażenia grzybiczego (takiego jak *Candida* lub *Aspergillus*) u pacjentów dorosłych lub dzieci i młodzieży z gorączką i neutropenią.

W związku z brakiem dokładnej informacji na temat wnioskowanego wskazania, echinokandyny zostały wykluczone jako alternatywa dla liposomalnej amfoterycyny B z powodu ich ewentualnej nieskuteczności w zakażeniu OUN.

[Źródło: IDSA *Aspergillus* 2016, BNF 79, ChPL *Caspofungin*]

Ze względu na powyższe zdecydowano, że alternatywną technologią medyczną dla zastosowania liposomalnej amfoterycyny B jest kompleks lipidowy amfoterycyny B.

10.1.3. Status rejestracyjny i refundacyjny komparatora

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

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu nr: 9739.

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 06.01.2003 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20.03.2008 r.

Lek zarejestrowany w Polsce bezterminowo. Nierefundowany.

[Źródło: ChPL Abelcet]

10.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W dniach 29-30.10.2019 r. analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie rekomendacji z zakresu finansowania ze środków publicznych leku AmBisome (amphotericinum B) w zakresie wnioskowanego wskazania. Wyszukiwaniem objęto strony internetowe następujących agencji i organizacji:

- HAS – Haute Autorité de Santé,
- SMC – Scottish Medicines Consortium,
- Ontario – Ministry of Health and Long-Term Care,
- CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health,
- PTAC – Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee,
- PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee,
- NICE – National Institute for Health and Clinical Excellence,
- AWMSG – All Wales Medicines Strategy Group,
- IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen,
- SBU – Swedish Agency for Health Technology Assessment and Assessment of Social Services,
- NCPE – National Centre for Pharmacoeconomics,
- KCE – Belgian Health Care Knowledge Centre,
- SÚKL – State Institute for Drug Control,
- TLV – Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket.

Korzystano również z wyszukiwarki Google. Podczas wyszukiwania zastosowano słowa kluczowe obejmujące zarówno nazwę produktu leczniczego, jak i substancji czynnej. Nie odnaleziono żadnych rekomendacji refundacyjnych odnoszących się do finansowania przedmiotowego leku we wnioskowanym wskazaniu.

Na stronie Ministerstwa Zdrowia Ontario (Kanada) odnaleziono informację o możliwości finansowania leku AmBisome w ramach Programu Wyjątkowego Dostępu (ang. Exceptional Access Program, EAP) dla leków w szczególnych wskazaniach klinicznych po spełnieniu określonych kryteriów.

[Źródło: www.health.gov.on.ca/en/pro/programs/drugs/docs/eap_dins_list.xlsx]

11. Piśmiennictwo

Badania pierwotne i wtórne	
Fleming 2001	Fleming R.V. et al., <i>Comparison of Amphotericin B Lipid Complex (ABLC) vs. AmBisome in the Treatment of Suspected or Documented Fungal Infections in Patients with Leukemia, Leukemia and Lymphoma</i> 2001, Vol. 40(5-6) pp. 511-520.
Wingard 2000	Wingard J.R. et al., <i>A Randomized, Double-Blind Comparative Trial Evaluating the Safety of Liposomal Amphotericin B versus Amphotericin B Lipid Complex in the Empirical Treatment of Febrile Neutropenia</i> , <i>Clinical Infectious Diseases</i> 2000;31:1155-63.
Rekomendacje kliniczne	
IDSA Aspergillus 2016	Infectious Diseases Society of America, <i>Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America</i> , <i>Clinical Infectious Diseases</i> 2016;63(4):e1-60.
IDSA Candida 2016	Infectious Diseases Society of America, <i>Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America</i> , <i>Clinical Infectious Diseases</i> 2016;62(4):e1-50
Hryniewicz 2015	Hryniewicz W., Ozorowski T. (red.), <i>Rekomendacje diagnostyki, terapii i profilaktyki antybiotykowej zakażeń w szpitalu. Materiał przeznaczony dla komitetów terapeutycznych i zespołów ds. antybiotykoterapii polskich szpitali</i> , Wydawnictwo sfinansowane ze środków będących w dyspozycji Ministra Zdrowia w ramach programu zdrowotnego pn.: „Narodowy Program Ochrony Antybiotyków na lata 2011–2015, Warszawa 2015.
Pozostałe publikacje	
Biliński 2008	Biliński P., Seferyńska I., Warzocha K., <i>Diagnostyka i leczenie układowych zakażeń grzybiczych w onkematologii</i> , <i>Onkologia w Praktyce Klinicznej</i> 2008, tom 4, nr 1, Via Medica, s. 15-24.
BNF 79	British Medical Association, Royal Pharmaceutical Society, <i>British National Formulary (BNF) 79</i> , September 2018 – March 2019.
ChPL Abelcet	Charakterystyka Produktu Leczniczego Abelcet (amphotericin B), data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 11.01.2012 r.
ChPL AmBisome	Charakterystyka Produktu Leczniczego AmBisome (amphotericin B), data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 30.12.2013 r.
ChPL Caspofungin	Charakterystyka Produktu Leczniczego Caspofungin Adamed (caspofunginum), data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30.01.2017 r.
ChPL Cresemba	Charakterystyka Produktu Leczniczego Cresemba (isavuconazolium), data ostatniej aktualizacji: 22.10.2019 r.
Dzierżanowska 2015	Dzierżanowska D. i in., <i>Epidemiologia i diagnostyka mikrobiologiczna inwazyjnej choroby grzybiczej</i> , <i>Postępy Nauk Medycznych</i> 6/2015, s. 403-409.
Fijałkowski 2014	Fijałkowski Ł., Nowaczyk A., <i>Epidemiologia grzybic układowych w Europie</i> , <i>Farmakologia Polska</i> 2014, 70(5): 276-281.
Kędziora 2008	Kędziora K. i in., <i>Inwazyjna grzybica kropidlakowa zatok przynosowych, płuc i mózgowia</i> , <i>Pneumonologia i Alergologia Polska</i> 2008, tom 76, nr 5, Via Medica, s. 400-406.
Szczeklik 2018	Gajewski P. (red.), <i>Interna Szczeklika</i> , Medycyna Praktyczna, Kraków 2018.
OT.4322.1.2018	AOTMiT, <i>Opracowanie w sprawie oceny efektywności produktów leczniczych w populacji osób powyżej 75 roku życia</i> , Nr: OT.4322.1.2018, 11.04.2018.
Rogalski 2010	Rogalski P., <i>Kandydoza przewodu pokarmowego – fakty i mity</i> , <i>Gastroenterologia Kliniczna. Postępy i Standardy</i> 2010, tom 2, nr 3, Via Medica, s. 87-97.
Zarządzenie NFZ	Zarządzenia Nr 38/2019/DSOZ Prezesa NFZ z dnia z dnia 29 marca 2019 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne.
Źródła internetowe	
https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/kostenoverzicht/modal/amfotericine_b_oraal (dostęp: 04.11.2019).	
www.health.gov.on.ca/en/pro/programs/drugs/docs/eap_dins_list.xlsx (dostęp: 30.10.2019).	
https://www.nbp.pl/home.aspx?f=/kursy/kursya.html (dostęp: 05.11.2019).	

12. Załączniki

12.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 28. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania 04.11.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	((((("liposomal amphotericin B" [Supplementary Concept]) OR liposomal amphotericin B[Title/Abstract]) OR L-Amb[Title/Abstract]) OR amphotericin B lipid complex[Title/Abstract]) OR Abelcet[Title/Abstract]) OR NSC-527017[Title/Abstract]) OR NSC527017[Title/Abstract]) OR AmBisome[Title/Abstract]	3 306
#2	((((((((("Invasive Fungal Infections"[Mesh]) OR Invasive Fungal Infections[Title/Abstract]) OR Fungal Infection, Invasive[Title/Abstract]) OR Fungal Infections, Invasive[Title/Abstract]) OR Infection, Invasive Fungal[Title/Abstract]) OR Infections, Invasive Fungal[Title/Abstract]) OR Invasive Fungal Infection[Title/Abstract]) OR Invasive Mycoses[Title/Abstract]) OR Invasive Mycose[Title/Abstract]) OR Mycose, Invasive[Title/Abstract]) OR Mycoses, Invasive[Title/Abstract]	17 898
#3	(((("Candidiasis, Invasive"[Mesh]) OR Candidiasis, Invasive[Title/Abstract]) OR Candidiases, Invasive[Title/Abstract]) OR Invasive Candidiases[Title/Abstract]) OR Invasive Candidiasis[Title/Abstract]	4 558
#4	(("Systemic candidiasis" [Supplementary Concept]) OR Systemic candidiasis[Title/Abstract]) OR Systemic candida infections[Title/Abstract]	1 258
#5	((((((((((((("Invasive Pulmonary Aspergillosis"[Mesh]) OR Invasive Pulmonary Aspergillosis[Title/Abstract]) OR Aspergillosis, Invasive Pulmonary[Title/Abstract]) OR Pulmonary Aspergilloses, Invasive[Title/Abstract]) OR Pulmonary Aspergillosis, Invasive[Title/Abstract]) OR Pulmonary Aspergillosis - Invasive[Title/Abstract]) OR Pulmonary Aspergillosis Invasive[Title/Abstract]) OR Chronic Necrotizing Pulmonary Aspergillosis[Title/Abstract]) OR Allergic Bronchopulmonary Mycosis[Title/Abstract]) OR Allergic Bronchopulmonary Mycoses[Title/Abstract]) OR Bronchopulmonary Mycoses, Allergic[Title/Abstract]) OR Bronchopulmonary Mycosis, Allergic[Title/Abstract]) OR Mycoses, Allergic Bronchopulmonary[Title/Abstract]) OR Mycosis, Allergic Bronchopulmonary[Title/Abstract]	4 524
#6	((((((((((((("Pulmonary Aspergillosis"[Mesh]) OR Pulmonary Aspergillosis[Title/Abstract]) OR Aspergillosis, Pulmonary[Title/Abstract]) OR Pulmonary Aspergilloses[Title/Abstract]) OR Lung Aspergillosis[Title/Abstract]) OR Aspergilloses, Lung[Title/Abstract]) OR Aspergillosis, Lung[Title/Abstract]) OR Bronchopulmonary Aspergillosis[Title/Abstract]) OR Bronchopulmonary Aspergilloses[Title/Abstract]) OR Aspergilloses, Bronchopulmonary[Title/Abstract]) OR Aspergillose, Bronchopulmonary[Title/Abstract]) OR Bronchopulmonary Aspergillose[Title/Abstract]) OR Aspergillosis, Bronchopulmonary[Title/Abstract]	7 834
#7	((((((((((((((((("Mycoses"[Mesh]) OR Mycoses[Title/Abstract]) OR Fungal Diseases[Title/Abstract]) OR Disease, Fungal[Title/Abstract]) OR Diseases, Fungal[Title/Abstract]) OR Fungal Disease[Title/Abstract]) OR Fungus Diseases[Title/Abstract]) OR Disease, Fungus[Title/Abstract]) OR Diseases, Fungus[Title/Abstract]) OR Fungus Disease[Title/Abstract]) OR Fungal Infections[Title/Abstract]) OR Fungal Infection[Title/Abstract]) OR Infection, Fungal[Title/Abstract]) OR Infections, Fungal[Title/Abstract]) OR Fungus Infections[Title/Abstract]) OR Fungus Infection[Title/Abstract]) OR Infection, Fungus[Title/Abstract]) OR Infections, Fungus[Title/Abstract]	160 401
#8	(((("Central Nervous System Fungal Infections"[Mesh]) OR Central Nervous System Fungal Infections[Title/Abstract]) OR Infections, Fungal, Central Nervous System[Title/Abstract]) OR Central Nervous System Mycoses[Title/Abstract]) OR Fungal Infections, Central Nervous System[Title/Abstract]) OR Mycoses, Central Nervous System[Title/Abstract]	4 631
#9	(((("Candidiasis"[Mesh]) OR Candidiasis[Title/Abstract]) OR Candidiases[Title/Abstract]) OR Moniliasis[Title/Abstract]) OR Moniliases[Title/Abstract]	36 952
#10	((((("Aspergillosis"[Mesh]) OR Aspergillosis[Title/Abstract]) OR Aspergilloses[Title/Abstract]) OR Aspergillus Infection[Title/Abstract]) OR Aspergillus Infections[Title/Abstract]) OR Infection, Aspergillus[Title/Abstract]) OR Infections, Aspergillus[Title/Abstract]	24 299
#11	(((("Neuroaspergillosis"[Mesh]) OR Neuroaspergillosis[Title/Abstract]) OR Neuroaspergilloses[Title/Abstract]) OR Aspergillosis, Nervous System Invasive[Title/Abstract]) OR Nervous System Invasive Aspergillosis[Title/Abstract]	472
#12	#3 OR #4 OR #9	36 960
#13	#5 OR #6 OR #10 OR #11	24 386
#14	#12 AND #13	2 553
#15	#2 OR #7 OR #8	160 787
#16	#14 AND #15	2 498
#17	#1 AND #16	108
#18	#1 AND #16 Filters: Systematic Reviews; Meta-Analysis; Randomized Controlled Trial	12

Tabela 29. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Elsevier (data ostatniego wyszukiwania 04.11.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	'amphotericin b lipid complex'/exp OR 'amphotericin b lipid complex':ab,ti OR abelcet:ab,ti OR ablc:ab,ti OR ambisome:ab,ti OR 'amphotericin b liposome':ab,ti OR fungisome:ab,ti OR 'liposomal amphotericin b':ab,ti OR 'ns 718':ab,ti OR ns718:ab,ti	11 427
#2	'systemic mycosis'/exp OR 'systemic mycosis':ab,ti OR 'disseminated fungal infection':ab,ti OR 'disseminated mycosis':ab,ti OR 'invasive fungal infection':ab,ti OR 'invasive fungal infections':ab,ti OR 'invasive mycosis':ab,ti OR 'systemic fungal infection':ab,ti OR 'systemic fungal infections':ab,ti OR 'systemic mycoses':ab,ti	21 927
#3	'invasive candidiasis'/exp OR 'invasive candidiasis':ab,ti OR 'acute disseminated candidiasis':ab,ti OR 'candidiasis, invasive':ab,ti OR 'disseminated candidiasis':ab,ti OR 'hematogenous candidiasis':ab,ti OR 'systemic candidiasis':ab,ti	5 402
#4	'invasive aspergillosis'/exp OR 'invasive aspergillosis':ab,ti OR 'disseminated aspergillosis':ab,ti OR 'invasive pulmonary aspergillosis':ab,ti OR 'systemic aspergillosis':ab,ti	8 942
#5	'mycosis'/exp OR mycosis:ab,ti OR 'deep mycosis':ab,ti OR 'fungal disease':ab,ti OR 'fungal infection':ab,ti OR 'fungal infections':ab,ti OR 'fungus infection':ab,ti OR mycoses:ab,ti OR 'mycosis infection':ab,ti OR 'mycotic disease':ab,ti OR 'mycotic infection':ab,ti	213 988
#6	'central nervous system infection'/exp OR 'central nervous system infection':ab,ti OR 'central nervous system bacterial infections':ab,ti OR 'central nervous system fungal infections':ab,ti OR 'central nervous system helminthiasis':ab,ti OR 'central nervous system infections':ab,ti OR 'central nervous system parasitic infections':ab,ti OR 'central nervous system protozoal infections':ab,ti OR 'central nervous system viral diseases':ab,ti OR 'cns infection':ab,ti OR 'infection, central nervous system':ab,ti	205 796
#7	'candidiasis'/exp OR candidiasis:ab,ti OR 'candida albicans infection':ab,ti OR 'candida glabrata infection':ab,ti OR 'candida infection':ab,ti OR 'candida invasion':ab,ti OR 'candida krusei infection':ab,ti OR 'candida parapsilosis infection':ab,ti OR 'candida tropicalis infection':ab,ti OR candidamycosis:ab,ti OR candidosis:ab,ti OR 'monilia infection':ab,ti OR moniliasis:ab,ti	54 989
#8	'aspergillosis'/exp OR aspergillosis:ab,ti OR 'aspergillus fumigatus infection':ab,ti OR 'aspergillus infection':ab,ti	29 429
#9	'central nervous system aspergillosis'/exp OR 'central nervous system aspergillosis':ab,ti OR 'brain aspergillosis':ab,ti OR 'cerebral aspergillosis':ab,ti OR 'cns aspergillosis':ab,ti OR 'intracranial aspergillosis':ab,ti OR neuroaspergillosis:ab,ti	705
#10	#3 OR #7	54 989
#11	#4 OR #8 OR #9	29 429
#12	#10 AND #11	4 558
#13	#2 OR #5 OR #6	407 763
#14	#12 AND #13	4 507
#15	#1 AND #14	930
#16	#1 AND #12 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)	55

Tabela 30. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania 04.11.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(liposomal amphotericin B OR L-AmB OR amphotericin B lipid complex OR Abelcet OR NSC-527017 OR NSC527017 OR AmBisome):ti,ab,kw	394
#2	(Candidiasis, Invasive OR Systemic candidiasis OR Candidiasis):ti,ab,kw	2 296
#3	(Invasive Pulmonary Aspergillosis OR Pulmonary Aspergillosis OR Aspergillosis OR Neuroaspergillosis):ti,ab,kw	559
#4	#2 AND #3	119
#5	(Invasive Fungal Infections OR Mycoses OR Central Nervous System Fungal Infections):ti,ab,kw	1 302
#6	#4 AND #5	67
#7	#1 AND #6	19

12.2. Diagram selekcji badań

