

Репринт



Сравнение эффективности изавуконазола и вориконазола для стартовой терапии инвазивного микоза, вызванного грибами рода *Aspergillus* и другими гифомицетами (SECURE): рандомизированное контролируемое исследование не меньшей эффективности III фазы

Isavuconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive mould disease caused by *Aspergillus* and other filamentous fungi (SECURE): a phase 3, randomised-controlled, non-inferiority trial

Johan A Maertens, Issam I Raad, Kieren A Marr, Thomas F Patterson, Dimitrios P Kontoyiannis, Oliver A Cornely, Eric J Bow, Galia Rahav, Dionysios Neofytos, Mickael Aoun, John W Baddley, Michael Giladi, Werner J Heinz, Raoul Herbrecht, William Hope, Meinolf Karthaus, Dong-Gun Lee, Olivier Lortholary, Vicki A Morrison, Ilana Oren, Dominik Selleslag, Shmuel Shoham, George R Thompson III, Misun Lee, Rochelle M Maher, Anne-Hortense Schmitt-Hoffmann, Bernhardt Zeiher, Andrew J Ullmann

Lancet 2016; **387**: 760–769

Данный репринт статьи переведен и напечатан ООО «ГЛОБАЛ РЕПРИНТ СЕРВИС» с разрешения и под контролем Elsevier Sp. z o. o.

Перепечатка материалов и использование их в любой форме возможны только с письменного разрешения Elsevier Sp. z o. o.

Дополнительная информация доступна на сайте: <http://health.elsevier.ru/>

Несмотря на то что содержание данного репринта было тщательно проверено, ни издатели, ни их партнеры не несут какой-либо ответственности или обязательств за актуальность предоставленной информации, за любые ошибки, пропуски или опечатки в оригинальном тексте или переводе, как и за любые вызванные этим последствия. Перед тем как назначить препарат следует ознакомиться с действующей инструкцией по применению.

Издание на русском языке. Бесплатное распространение репринта статьи на территории Российской Федерации осуществлено при поддержке компании компании ООО «Пфайзер Инновации».

Менеджер по репринтам
Sandra Major
Тел.: +48 510 081 842
s.major@elsevier.com

The Lancet – еженедельный журнал, распространяющийся по подписке. За подробной информацией о том, как подписаться, пожалуйста, обращайтесь в наш отдел подписки.
Тел.: +44 (0) 1865 843077
Факс: +44 (0) 1865 843970
custserv@lancet.com

(Северная Америка)
Тел.: +1 (800) 462 6198
Факс: +1 (800) 327 9021
USLancetCS@elsevier.com

Издается Elsevier Sp. z o. o.



Отпечатано на бумаге, сертифицированной EU Ecolabel. EU Ecolabel FR/011/003

Этот репринт, включая обложку, на 100% состоит из бумаги, произведенной по бездревесной технологии из материалов вторичной переработки.

© 2016 Elsevier Ltd. All rights reserved. Этот журнал и включенные в него статьи охраняются авторским правом и Elsevier Ltd, при использовании материалов действуют следующие условия и ограничения. Торговая марка *The Lancet* принадлежит Elsevier Ltd.

Информация об издании. *The Lancet* (ISSN 0140-6736) еженедельно издается Elsevier (The Boulevard, Langford Lane, Kidlington, Oxford, OX5 1GB, UK). Почтовые расходы оплачены в Rahway, NJ, USA. ПОЧТОВАЯ ИНФОРМАЦИЯ: уточнения в адресе присылайте *The Lancet* через Mercury International, 365 Blair Road, Avenel, NJ 07001, USA.

Фотокопирование. В соответствии с национальными законами об авторских правах разрешено единичное фотокопирование статьи для личного использования. Для любого другого вида копирования, включая множественное и систематическое копирование, копирование в рекламных целях или для продвижения товара, продажи, ознакомления, необходимо получить разрешение издателя и оплатить соответствующий сбор. Для образовательных учреждений установлены специальные цены на копирование материалов для некоммерческого использования. Соответствующее разрешение можно запросить непосредственно в Департаменте международного права издательства Elsevier,

The Boulevard, Langford Lane, Kidlington, Oxford, OX5 1GB, UK, тел.: +1 215 239 3804 или +44 (0)1865 843830, факс: +44 (0)1865 853333, e-mail: healthpermissions@elsevier.com.

В США пользователи могут получить разрешение и оплатить его с помощью Copyright Clearance Center Inc, 222 Rosewood Drive, Danvers, MA 01923, USA; тел.: +1 (978) 7508400, факс: +1 (978) 646-8600.

В других странах оплата производится через соответствующие агентства.

Производные продукты. Подписчики вправе воспроизвести содержание или подготовить список статей, включая абстракты, для использования внутри учреждений.

На перепродажу или распространение за пределами учреждения необходимо разрешение издателя. Такое необходимо в отношении всех производных продуктов, включая компиляцию и перевод.

Хранение и использование в электронном виде. Для хранения или использования в электронном виде любого материала – статьи или ее части – из данного журнала необходимо разрешение издателя.

За исключением случаев, описанных выше, никакая часть данной публикации не может воспроизводиться, храниться в поисковых системах или распространяться в любой форме и любыми

способами – электронными, механическими, с помощью фотокопирования, записи и другими, без предварительного письменного разрешения издателя.

Для получения разрешения направляйте запросы по указанному выше адресу, по почте, факсу, электронной почте в Департамент Elsevier, специализирующийся на авторских правах в области медицинских наук.

Уведомление. При оценке и использовании информации, методов, препаратов или результатов экспериментов, описанных в статье, врачи и исследователи должны всегда руководствоваться собственным опытом и знаниями. Elsevier не несет ответственности за любой ущерб и/или повреждения, нанесенные людям или имуществу некачественной продукцией, вследствие небрежности или любого использования методов, продуктов, инструкций или идей, содержащихся в данном материале. В связи с быстрым развитием медицины необходима, в частности, верификация диагноза и дозы препарата.

Мнения, высказанные на страницах журнала, не обязательно совпадают с мнением Международного экспертного совета или Elsevier Ltd.



Служба медицинской информации: Medinfo.Russia@Pfizer.com
Доступ к информации о рецептурных препаратах Pfizer в России: www.pfizermedinfo.ru

ООО «Пфайзер Инновации»
Россия, 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10,
БЦ «Башня на Набережной» (Блок С), этаж 22.
Тел.: +7 (495) 287 50 00. Факс: +7 (495) 287 53 00.

Номер одобрения: PP-CRB-RUS-0023
Дата одобрения: 20.07.2020



Сравнение эффективности изавуконазола и вориконазола для стартовой терапии инвазивного микоза, вызванного грибами рода *Aspergillus* и другими гифомицетами (SECURE): рандомизированное контролируемое исследование не меньшей эффективности III фазы

Johan A. Maertens, Issam I. Raad, Kieren A. Marr, Thomas F. Patterson, Dimitrios P. Kontoyiannis, Oliver A. Cornely, Eric J. Bow, Galia Rahav, Dionysios Neofytos, Mickael Aoun, John W. Baddley, Michael Giladi, Werner J. Heinz, Raoul Herbrecht, William Hope, Meinolf Karthaus, Dong-Gun Lee, Olivier Lortholary, Vicki A. Morrison, Ilana Oren, Dominik Selleslag, Shmuel Shoham, George R. Thompson III, Misun Lee, Rochelle M. Maher, Anne-Hortense Schmitt-Hoffmann, Bernhardt Zeiher, Andrew J. Ullmann

Резюме

Обоснование Изавуконазол – это новый представитель класса триазолов с широким спектром противогрибковой активности. В исследовании SECURE сравнивали эффективность и безопасность применения изавуконазола и вориконазола у пациентов с инвазивными микозами.

Методы Было проведено двойное слепое глобальное многоцентровое исследование III фазы с группой сравнения. Пациентов с подозрением на инвазивный микоз с помощью интерактивной системы голосового и онлайн-ответа со стратификацией по географическому региону, наличию у пациента аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и активной злокачественной опухоли на момент включения в исследование рандомизировали в соотношении 1:1 на группы изавуконазола (изавуконазония сульфат) в дозе 372 мг (пролекарство; эквивалентно 200 мг изавуконазола; внутривенно 3 раза в сутки в 1-й и 2-й день, затем внутривенно или перорально 1 раз в сутки) и вориконазола (6 мг/кг внутривенно 2 раза в сутки в 1-й день, 4 мг/кг внутривенно 2 раза в сутки в день 2, затем 4 мг/кг внутривенно 2 раза в сутки или 200 мг перорально 2 раза в сутки начиная с 3-го дня терапии). Для проверки гипотезы о не меньшей эффективности использовали первичную конечную точку эффективности – смертность от любых причин с момента применения первой дозы исследуемого препарата до 42-го дня у пациентов, получивших хотя бы одну дозу исследуемого препарата (популяция с назначенным лечением [intention-to-treat, ITT]), при пределе не меньшей эффективности, равном 10%. Уровень безопасности оценивали у пациентов, которые получили первую дозу исследуемого препарата. Данное исследование зарегистрировано в реестре ClinicalTrials.gov под номером NCT00412893.

Результаты В период с 7 марта 2007 г. по 28 марта 2013 г. были рандомизированы 527 взрослых пациентов (в каждой группе медикаментозную терапию получали 258 больных). Общая смертность с момента применения первой дозы исследуемого препарата до 42-го дня в популяции ITT составила 19% при терапии изавуконазолом (48 пациентов) и 20% при терапии вориконазолом (52 пациента); скорректированный показатель разницы в методах лечения составил $-1,0\%$ (95%-ный доверительный интервал [ДИ]: $-7,8-5,7$). Верхняя граница 95%-ного ДИ ($5,7\%$) не выходила за пределы 10%, что свидетельствовало о не меньшей эффективности исследуемого препарата. У большинства пациентов (у 247 [96%] получавших изавуконазол и 255 [98%] получавших вориконазол) в ходе лечения наблюдались нежелательные явления ($p = 0,122$); самыми частыми из них были нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (174 [68%] против 180 [69%]), а также инфекционные и паразитарные заболевания (152 [59%] против 158 [61%]). В целом по результатам анализа по классам систем органов число пациентов в обеих группах, у которых в ходе лечения развились нежелательные явления, было схожим. Тем не менее у пациентов, получавших изавуконазол, наблюдалась более низкая частота нарушений со стороны печени и желчевыводящих путей (23 [9%] против 42 [16%]; $p = 0,016$), органа зрения (39 [15%] против 69 [27%]; $p = 0,002$), кожи и подкожной жировой клетчатки (86 [33%] против 110 [42%]; $p = 0,037$). Нежелательные явления, связанные с приемом препарата, были отмечены у 109 (42%) пациентов, получавших изавуконазол, и 155 (60%) пациентов, получавших вориконазол ($p < 0,001$).

Выводы Изавуконазол продемонстрировал не меньшую эффективность в сравнении с вориконазолом при стартовой терапии пациентов с подозрением на инвазивный микоз. Изавуконазол хорошо переносился по сравнению с вориконазолом; применение изавуконазола сопровождалось меньшим количеством нежелательных явлений, связанных с приемом лекарственного препарата. Полученные результаты указывают на целесообразность применения изавуконазола для стартовой терапии пациентов с инвазивным микозом.

Финансирование Astellas Pharma Global Development, Basilea Pharmaceutica International.

Lancet 2016; 387: 760–769

Опубликовано онлайн
29 декабря 2015 г.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01159-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01159-9)

См. комментарий онлайн
[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01218-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01218-0)

Кафедра гематологии, Universitaire Ziekenhuizen Leuven, KU Leuven, Бельгия (проф. J.A. Maertens, врач); кафедра инфекционных заболеваний, инфекционного контроля и здоровья медицинских работников, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Хьюстон, Техас, США (проф. I.I. Raad, врач); медицинский факультет (проф. K.A. Marr, врач; S. Shoham, врач), онкологический факультет (проф. K.A. Marr) и отделение инфекционных заболеваний (D. Neofytos, врач), John Hopkins University, Балтимор, Мэриленд, США; The University of Texas Health Science Center San Antonio and South Texas Veterans Health Care Sy, Сан-Антонио, Техас, США (проф. T.F. Patterson, врач); факультет инфекционных заболеваний, University of Texas MD Anderson Cancer Center, Хьюстон, Техас, США (проф. D.P. Kontoyiannis, врач); терапевтическое отделение, Clinical Trials Centre Cologne, ZKS Köln, Center for Integrated Oncology CIO Köln Bonn, Cologne Excellence Cluster on Cellular Stress Responses in Aging-Associated Diseases (CECAD), German Centre for Infection Research, University of Cologne, Кельн, Германия (проф. O.A. Cornely,

врачи); отделения медицинской микробиологии, инфекционных заболеваний и внутренних болезней, the University of Manitoba; Infection Control Services, CancerCare, Манитоба, Виннипег, Канада (проф. E.J. Bow, врач); The Chaim Sheba Medical Center, Tel-Hashomer и Sackler School of Medicine, Tel Aviv University, Рамат-Ган, Израиль (проф. Г. Рахав, врач); отделение инфекционных заболеваний, Jules Bordet Institute, Брюссель, Бельгия (M. Aoun, врач); University of Alabama at Birmingham и Veterans Affairs Medical Center, Бирмингем, Алабама, США (проф. J.W. Baddley, врач); отделение инфекционных заболеваний, Tel Aviv Sourasky Medical Center и медицинский факультет им. Саклера, Tel Aviv University, Тель-Авив, Израиль (M. Giladi, врач); University of Würzburg Medical Center, Вюрцбург, Германия (W.J. Heinz, врач); факультет онкологии и гематологии, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg и Université de Strasbourg, Франция (проф. R. Herbrecht, врач); отделение молекулярной и клинической фармакологии, University of Liverpool, Ливерпуль, Великобритания (проф. W. Норе, д-р философии); отделение гематологии и онкологии, Klinik für Hämatologie und Onkologie, Klinikum Neuperlach, Мюнхен, Германия (проф. M. Karthaus, врач); отделение инфекционных заболеваний, отделение внутренних болезней, Seoul St Mary's Hospital, The Catholic University of Korea, Сеул, Южная Корея (проф. D.-G. Lee, врач); Université Paris Descartes, Centre d'Infectiologie Necker Pasteur, Hôpital Necker Enfants Malades, IHU Imagine и Institut Pasteur, Centre National de Référence Mycoses Invasives et Antifongiques, Париж, Франция (проф. O. Lortholary, врач); University of Minnesota and Veterans Affairs Medical Center, Миннеаполис, Миннесота, США (проф. V.A. Morrison, врач); отделение инфекционных заболеваний, Rambam Health Care Campus и медицинский факультет им. Раппапорт, Technion – Israel Institute of Technology, Хайфа, Израиль (I. Oren, врач); Algemeen Ziekenhuis Sint-Jan

Исследование в контексте

Обзор литературы

За период до октября 2015 г. по базе данных PubMed был проведен поиск с использованием следующих критериев: («invasive» – «инвазивный» [все поля] И («aspergillosis» – «аспергиллез» [термины MeSH, Medical Subject Headings – Медицинские предметные рубрики] ИЛИ «aspergillosis» – «аспергиллез» [все поля])) И («mortality» – «смертность» [подзаголовки] ИЛИ «mortality» – «смертность» [все поля] ИЛИ «mortality» – «смертность» [термины MeSH]) И («registries» – «реестры» [термины MeSH] ИЛИ «registries» – «реестры» [все поля] ИЛИ «trial» – «исследование» [все поля]), ограничения по времени или языку отсутствовали. Удалось обнаружить 55 источников, из них 36 относились к клиническим исследованиям. После исключения исследований по профилактике и исследований, проводимых среди пациентов только с кандидозной инфекцией, было выявлено 15 клинических исследований, когорт или реестров, при этом девять исследований – за период до 2003 г. Все исследования характеризовались одинаково высокими показателями смертности. Только одно исследование, предшествующее настоящей работе, было проспективным рандомизированным контролируемым и имело достаточную мощность. 10 исследований были нерандомизированными или неконтролируемыми; четыре исследования проводили у пациентов с рефрактерностью или непереносимостью терапии; три исследования включали только пациентов с негематологическими заболеваниями (преимущественно реципиентов трансплантатов солидных органов). Единственным исследованием, опубликованным ранее 2003 г., было

исследование Herbrecht и соавт. (2002), продемонстрировавшее статистически значимое улучшение клинических исходов, в том числе выживаемости, при применении вориконазола по сравнению со стандартной терапией амфотерицином В.

Новизна исследования

Проспективное двойное слепое рандомизированное глобальное исследование SECURE продемонстрировало не меньшую эффективность нового триазола изавуконазола в сравнении с вориконазолом при стартовой терапии инвазивного аспергиллеза и инфекций, вызванных другими плесневыми грибами. Кроме того, по сравнению с вориконазолом изавуконазол хорошо переносился и значительно реже вызывал связанные с исследуемым препаратом нежелательные явления, а также нежелательные явления со стороны кожи, органов зрения, печени и желчевыводящих путей.

Практическая значимость результатов исследования

Вориконазол в настоящее время является золотым стандартом лечения инвазивного аспергиллеза, однако его применение ограничивают межлекарственные взаимодействия и проблемы, связанные с безопасностью. Кроме того, многие плесневые грибы, не относящиеся к *Aspergillus*, например возбудители мукомикоза, часто резистентны к вориконазолу. В настоящем исследовании получены убедительные доказательства того, что изавуконазол может служить альтернативой вориконазолу при стартовой терапии инвазивного аспергиллеза и других микозов, вызванных плесневыми грибами.

Введение

Лечение инвазивного микоза представляет серьезную проблему, особенно у пациентов со злокачественными заболеваниями кроветворной системы, перенесших трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток, реципиентов солидных органов, а также пациентов реанимационных отделений¹. Инвазивный микоз по-прежнему остается частой причиной летальных исходов среди перечисленных групп пациентов^{1,2}.

Существующий спектр противогрибковых препаратов, активных в отношении плесневых грибов, довольно узок. Полиены, ранее представлявшие собой основу терапии микозов, в настоящее время имеют ограниченное применение из-за токсичности и необходимости внутривенного введения³. Эхинокандины характеризуют прекрасный профиль безопасности, однако опыт их применения в стартовой терапии инвазивных микозов невелик^{4,5}. Позаконазол зарегистрирован как препарат «терапии спасения» при инвазивном микозе⁶, однако данные о применении этого препарата в первой линии терапии отсутствуют. Вориконазол рекомендован в международных клинических руководствах как средство для стартовой терапии

инвазивного аспергиллеза^{2,7,8}, а также некоторых других микозов⁹. Однако у него есть ряд недостатков, к которым относятся межлекарственные взаимодействия, фармакокинетическая вариабельность, переходящие проявления токсичности (включая фотопсию, зрительные галлюцинации и нарушения функции печени), токсичность при длительном применении (например, повышенный риск возникновения злокачественных новообразований кожи и флюороз), необходимость соблюдения осторожности при введении β-циклодекстрина пациентам с нарушениями функции почек и необходимость проведения фармакомониторинга¹⁰.

Для того чтобы упростить внутривенное введение и избежать использования потенциально токсичных вспомогательных веществ, например β-циклодекстрина, было разработано водорастворимое пролекарство изавуконазония сульфат. Действующее вещество изавуконазол обладает высокой биодоступностью (около 98%)¹¹ при пероральном приеме; прием пищи не оказывает клинически значимого влияния на биодоступность. Изавуконазол – это триазол широкого спектра действия с доказанной высокой эффективностью на моделях инвазивного аспергиллеза¹²,

мукомикоза¹³, инвазивного кандидоза¹⁴ и криптококкоза¹⁵ у животных. Изавуконазолия сульфат был одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (US Food and Drug Administration, FDA) в 2015 г. как препарат для лечения инвазивного аспергиллеза и инвазивного мукомикоза¹⁶, а также Европейским агентством лекарственных средств (European Medicines Agency) как препарат для лечения инвазивного аспергиллеза, а также как препарат для лечения мукомикоза при невозможности применения амфотерицина В¹⁷.

Проведено двойное слепое исследование III фазы с целью сравнения эффективности и безопасности внутривенных и пероральных форм изавуконазола и вориконазола для стартовой терапии инвазивного микоза, вызванного *Aspergillus* spp или другими гифомицетами (исследование SECURE).

Методы

Дизайн исследования и участники

В настоящем двойном слепом рандомизированном глобальном многоцентровом исследовании не меньшей эффективности III фазы (проходило с 2007 по 2013 г.) проводилось сравнение действия изавуконазола и вориконазола при стартовой терапии инвазивного микоза. В период с января 2009 г. по март 2011 г. набор в исследование был приостановлен для завершения доклинических токсикологических исследований и регистрации препарата.

В исследование включали пациентов в возрасте ≥ 18 лет при подозрении на наличие у них инвазивного микоза в соответствии с критериями доказанного, вероятного или возможного инвазивного микоза, вызванного *Aspergillus* spp или другими мицелиальными грибами¹⁸. К основным критериям исключения относили нарушения функции печени (уровни билирубина $\geq 3 \times$ ВГН, аланинаминотрансферазы или аспартатаминотрансферазы $\geq 5 \times$ ВГН, наличие цирроза печени или хронической печеночной недостаточности) или почечную недостаточность умеренной/тяжелой степени (расчетный клиренс креатинина < 50 мл/мин). Микологические критерии диагностики инвазивного микоза включали определение признаков грибкового поражения при цитологическом исследовании или прямой микроскопии либо положительные результаты посева. Положительный тест на галактоманнан в сыворотке крови (значение индекса оптической плотности $\geq 0,7$ при однократном исследовании или $\geq 0,5$ при двух последовательных измерениях) рассматривали как микологическое подтверждение аспергиллеза за исключением данных пациентов, получавших сопутствующую терапию амoxicиллином/клавуланатом, пиперациллином/тазобактамом или плазмозаменителями, содержащими глюконат. Определение галактоманнана в жидкости бронхоальвеолярного лаважа не считали микологическим критерием вероятного аспергиллеза, поскольку количественный анализ на галактоманнан в жидкости еще не получил одобрения FDA США. После подготовки черновика протокола,

но до раскрытия кодов слепого исследования в закрытой базе данных FDA представила пересмотренные критерии определения галактоманнана для диагностики вероятного заболевания. В дальнейшем предварительно запланированный анализ проводили с использованием перечисленных критериев (см. приложение)¹⁹. Полные критерии включения и исключения подробно изложены в приложении.

Протокол исследования и все поправки к нему были одобрены независимыми этическими комиссиями или институциональными ревизионными советами по вопросам этики в исследовательских центрах. Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией (2000 г.) и требованиями Руководства по надлежащей клинической практике Международной конференции по гармонизации технических требований к регистрации лекарственных средств для человека (International Conference on Harmonisation Guidelines for Good Clinical Practice). Во всех исследовательских центрах протокол был одобрен регуляторными органами. Перед началом любых процедур в рамках исследования пациенты или их законные представители должны были подписать форму информированного согласия.

Рандомизация и маскирование

С помощью предоставленной третьей стороной интерактивной компьютерной системы ответа пациентов централизованно рандомизировали в соотношении 1:1 в группы терапии изавуконазолом или вориконазолом. Рандомизацию проводили блоками по четыре пациента со стратификацией по географическому региону, наличию у пациента аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и активного злокачественного новообразования на момент включения в исследование. Персонал исследовательского центра (и за его пределами), принявший участие в исследовании, не был осведомлен о том, какое лечение назначено, за исключением работников аптеки, ответственных за приготовление препаратов. В целях маскирования частота введения плацебо в сутки соответствовала частоте введения исследуемого препарата. Коды маскировки и списки рандомизации были подготовлены лицом, уполномоченным спонсором исследования.

Процедуры

В группе изавуконазола пациенты получали изавуконазолия сульфат в дозе 372 мг (что эквивалентно 200 мг изавуконазола) внутривенно 3 раза в сутки в 1-й и 2-й день, затем изавуконазол 200 мг 1 раз в сутки внутривенно или перорально и через 12 часов после него соответствующее плацебо (только вспомогательное вещество) начиная с 3-го дня исследования. В группе вориконазола пациенты получали препарат по схеме: 6 мг/кг внутривенно 2 раза в сутки в 1-й день, затем 4 мг/кг внутривенно 2 раза в сутки во 2-й день. С 3-го дня исследования вориконазол применяли внутривенно (4 мг/кг 2 раза в сутки) или перорально (200 мг 2 раза в сутки). Протокол исследования исключал проведение фармакомониторинга (для сохранения процедуры

Brugge-Oostende, Бельгия (D. Selleslag, врач); University of California Davis Medical Center, Дейвис, Калифорния, США (G.R. Thompson III, врач); Astellas Pharma Global Development, Нортбрук, Иллинойс, США (M. Lee, д-р философии, R.M. Maher, магистр наук, B. Zeiher, врач); Basilea Pharmaceutica International, Базель, Швейцария (A.-H. Schmitt-Hofmann, д-р философии); отделение внутренних болезней II и инфекционных заболеваний, Julius-Maximilians-University, Вюрцбург, Германия (проф. A.J. Ullmann, врач).

Адрес для корреспонденции: проф. Andrew J. Ullmann, Julius-Maximilians-University, Department of Internal Medicine II, Infectious Diseases, Oberdurrbacher Str 6, 97080 Wurzburg, Germany

andrew.ullmann@uni-wuerzburg.de

Приложение доступно онлайн

маскирования и обеспечения анонимности данных в ходе проведения исследования), предполагаемая длительность лечения не должна была превышать 84 дня.

Оценку клинических симптомов и физикальное обследование проводили при скрининге и во время каждого визита к врачу после 3-го дня исследования, в том числе в дни 7, 14, 28, 42, 63, 84, по окончании терапии (если терапию прекращали до 84-го дня) и через 4 недели после окончания терапии. Рентгенографическую и микологическую оценки проводили в период между скринингом и 7-м днем, а также в дни 42 и 84 и в конце лечения. При наличии клинических показаний во время лечения и последующего клинического наблюдения назначали дополнительные рентгенологические и микологические исследования.

С целью независимого подтверждения диагноза инвазивного микоза на момент включения пациента в исследование (пригодным для этого считали период до 7-го дня) была сформирована независимая Комиссия по контролю данных, состоявшая из экспертов-инфекционистов, не осведомленных о том, в какую группу был распределен тот или иной пациент. Эксперты также оценивали клинический, микологический, рентгенологический и общий ответы на лечение по окончании терапии, в дни 42 и 84 (приложение). Для вынесения решения в каждом отдельном случае требовалось согласие трех членов Комиссии по контролю данных. Рентгенолог в главном исследовательском центре, не осведомленный о том, в какую группу был распределен тот или иной пациент, вначале определял рентгенологические ответы на лечение в предварительно заданных временных точках. Терапию пациентов с исходно имевшимися данными рентгеновского исследования, но у которых отсутствовали данные последующего повторного рентгенологического исследования, считали неуспешной.

Критерии оценки

В популяцию с назначенным лечением (intention-to-treat, ITT), являющуюся первичной популяцией для оценки эффективности, входили все пациенты, которые были включены в исследование, случайно распределены и получили хотя бы одну дозу лекарственного препарата. Модифицированная популяция с назначенным лечением (modified intention-to-treat, mITT) состояла из пациентов популяции ITT с установленным или вероятным инвазивным микозом по оценке Комиссии по контролю данных. Микологическая популяция с назначенным лечением (mucological intention-to-treat, myITT) являлась подгруппой популяции mITT с установленным или вероятным инвазивным аспергиллезом (по оценке Комиссии по контролю данных). Популяция для оценки безопасности включала всех принявших участие в исследовании пациентов, получивших первую дозу исследуемого препарата. Данные этих пациентов анализировали с учетом назначенного препарата (вне зависимости от распределения в группы исследования). Также авторы оценивали первичный исход в протокольной популяции, исключив данные пациентов, характеристики которых соответствовали предустановленным

критериям классификации (например, соответствовали основным критериям исключения, также речь идет о пациентах, принимавших запрещенные сопутствующие препараты в течение трех и более последовательных дней или получавших исследуемый препарат менее 7 дней). Кроме того, в ретроспективном анализе (post-hoc) авторы оценивали основную конечную точку в строго определенной популяции с назначенным лечением (включавшей всех больных, принявших участие в исследовании и рандомизированных независимо от того, получили ли они какой-либо исследуемый препарат).

Первичной конечной точкой эффективности являлась смертность от любых причин с момента применения первой дозы исследуемого препарата до дня 42 в популяции ITT. Популяция ITT была выбрана из-за того, что она представляет группу пациентов, нуждающихся в противогрибковой терапии в условиях реальной клинической практики. Пациентов, про которых было неизвестно, живы ли они, считали умершими, а за дату смерти принимали дату получения данных последнего клинического наблюдения (такой подход был одобрен FDA). Основной вторичной точкой являлся общий ответ на лечение (по оценке Комиссии по контролю данных) в конце лечения в mITT-популяции (см. приложение). Другие вторичные конечные точки включали смертность от любых причин с момента применения первой дозы препарата до дня 84 исследования, общий, клинический, микологический и рентгенологический ответы на лечение (по оценке Комиссии по контролю данных) в дни 42, 84 и в конце терапии, а также безопасность и переносимость лечения.

Исследователи оценивали уровни безопасности и переносимости путем отслеживания нежелательных явлений (НЯ) и изучения данных медицинского осмотра, показателей жизнедеятельности, результатов лабораторных исследований, электрокардиографии (ЭКГ), применения сопутствующих препаратов или хирургического лечения. НЯ, возникшие в ходе лечения, определяли как НЯ, развившиеся или усугубившиеся в период от первого введения исследуемого препарата до 28-го дня после введения последней дозы. НЯ, связанные с приемом исследуемого препарата, включали явления, которые считали отдаленно, возможно или вероятно связанными с исследуемым препаратом, по мнению исследователя, не осведомленного о том, какое лечение было назначено тому или иному пациенту.

Статистический анализ

Расчет объема выборки основывался на данных о первичной конечной точке эффективности – смертности от любых причин в популяции ITT с момента применения первой дозы исследуемого препарата до 42-го дня. В каждую группу должны были войти примерно 255 пациентов, чтобы статистическая мощность исследования составила 80%, а верхняя граница 95%-ных доверительных интервалов (ДИ) для различий между группами терапии – $\leq 10\%$ (предварительно заданный предел не меньшей эффективности для рассматриваемой конечной точки).

Этот расчет основывался на одностороннем критерии для больших выборок с использованием аппроксимации нормальным распределением и тестированием гипотезы о равенстве эффективности сравниваемых препаратов при 2,5%-ном уровне значимости. Предполагалось, что в популяции для оценки первичной конечной точки уровень смертности составит 20% при терапии обоими препаратами.

Для определения эффективности (конечная точка смертности) амфотерицина В по сравнению с плацебо у пациентов с инвазивным микозом, вызванным *Aspergillus* spp, спонсор провел метаанализ с использованием ретроспективных индивидуальных данных пациентов из 90 статей за период с 1952 по 2006 г. Установлен 10%-ный предел не меньшей эффективности для смертности от любых причин с момента применения первой дозы препарата до 42-го дня у пациентов до лечения (то есть в группе плацебо), составившей 84,8% (95%-ный ДИ: 75,1–94,5). Эта оценка в дальнейшем была подтверждена данными, полученными Denning, согласно которым уровень смертности у пациентов до лечения составил 100%²⁰. По данным рандомизированного сравнительного исследования применения вориконазола и амфотерицина В²¹, при ретроспективной оценке смертность от любых причин с момента применения первой дозы исследуемого препарата (вориконазола) до 42-го дня составила 18,8% (95%-ный ДИ: 12,4–25,1). Оценка величины эффекта вориконазола в отношении смертности от любых причин по сравнению с данными нелеченых пациентов (группа плацебо) с инвазивным аспергиллезом с момента применения первой дозы исследуемого препарата до 42-го дня составила 50% (нижняя граница 95%-ного ДИ для плацебо минус верхняя граница 95%-ного ДИ для вориконазола). Таким образом, 10%-ный предел не меньшей эффективности может предоставить статистически значимое доказательство того, что изавуконазол по эффективности превосходит плацебо, обеспечивая не менее 80% от расчетного эффекта лечения вориконазолом. В 2009 г. на семинаре по вопросам внутрибольничной пневмонии и пневмонии, ассоциированной с применением искусственной вентиляции легких (ИВЛ), проведенном при поддержке FDA, Американского общества инфекционистов (Infectious Diseases Society of America), Американского торакального общества (American Thoracic Society), Общества реаниматологов (Society of Critical Care Medicine) и Американской коллегии специалистов в области торакальной медицины (American College of Chest Physicians), было предложено считать 10%-ный предел не меньшей эффективности в отношении смертности от любых причин при серьезных инфекциях клинически приемлемым показателем²².

Скорректированную разницу между методами лечения рассчитывали с помощью стратифицированного метода Кокрейна–Мантеля–Гензеля с такими стратами рандомизации, как географический регион, наличие у пациента аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и активного злокачественного новообразования.

95%-ный ДИ для скорректированного показателя разницы в методах лечения рассчитывали на основе аппроксимации нормальным распределением. Зависимость эффективности лечения от возраста, пола, расы, национальности, исходного наличия/отсутствия нейтропении, индекса массы тела, уровня клубочковой фильтрации и периода включения в исследование оценивали с помощью логистической регрессии в соответствии с предварительно заданным уровнем статистической значимости $p < 0,15$. Для оценки НЯ, возникших в ходе лечения, проводили предварительно запланированное сравнение частот НЯ, возникших в ходе лечения, по каждому классу систем органов между группами терапии с использованием точного критерия Фишера. Непрерывные данные обобщали при помощи методов описательной статистики. Качественные данные обобщали исходя из определения числа и доли пациентов в каждой категории. Все анализы данных проводили с использованием SAS версии 9.3.

Данное исследование было зарегистрировано в реестре ClinicalTrials.gov под номером NCT00412893.

Роль источника финансирования

Спонсоры исследования – компании Astellas Pharma Global Development и Basilea Pharmaceutica International – участвовали в разработке дизайна исследования, сборе, анализе, интерпретации данных и написании отчета. Автор, ответственный за переписку, имел полный доступ ко всем данным исследования и несет основную ответственность за решение о подаче рукописи к публикации.

Результаты

Набор пациентов проходил в период с 7 марта 2007 г. по 28 марта 2013 г. в 102 исследовательских центрах 26 стран Северной и Южной Америки, Европы, Среднего Востока, Юго-Восточной Азии, Восточной Азии и Тихоокеанского региона. 532 пациента подписали форму информированного согласия, из них 527 были рандомизированы. 11 пациентов не получили никакого исследуемого препарата (пятеро не соответствовали критериям включения, четверо отзывали согласие, двое умерли) и были исключены из ITT-популяции, в которую вошли 516 пациентов ($n = 258$ в каждой группе лечения; рисунок 1). Популяция mITT состояла из 143 пациентов группы изавуконазола и 129 пациентов группы вориконазола. В муITT-популяцию вошли 123 пациента группы изавуконазола и 108 пациентов группы вориконазола.

Исходные демографические характеристики и сведения об основных заболеваниях пациентов ITT-популяции приведены в таблице 1; в группе изавуконазола было меньше мужчин, в группе вориконазола чаще встречались больные острым миелолейкозом. Самыми распространенными сопутствующими заболеваниями были заболевания кроветворной системы (433 [84%] пациента); 105 (20%) пациентов являлись реципиентами аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, у 338 (66%)

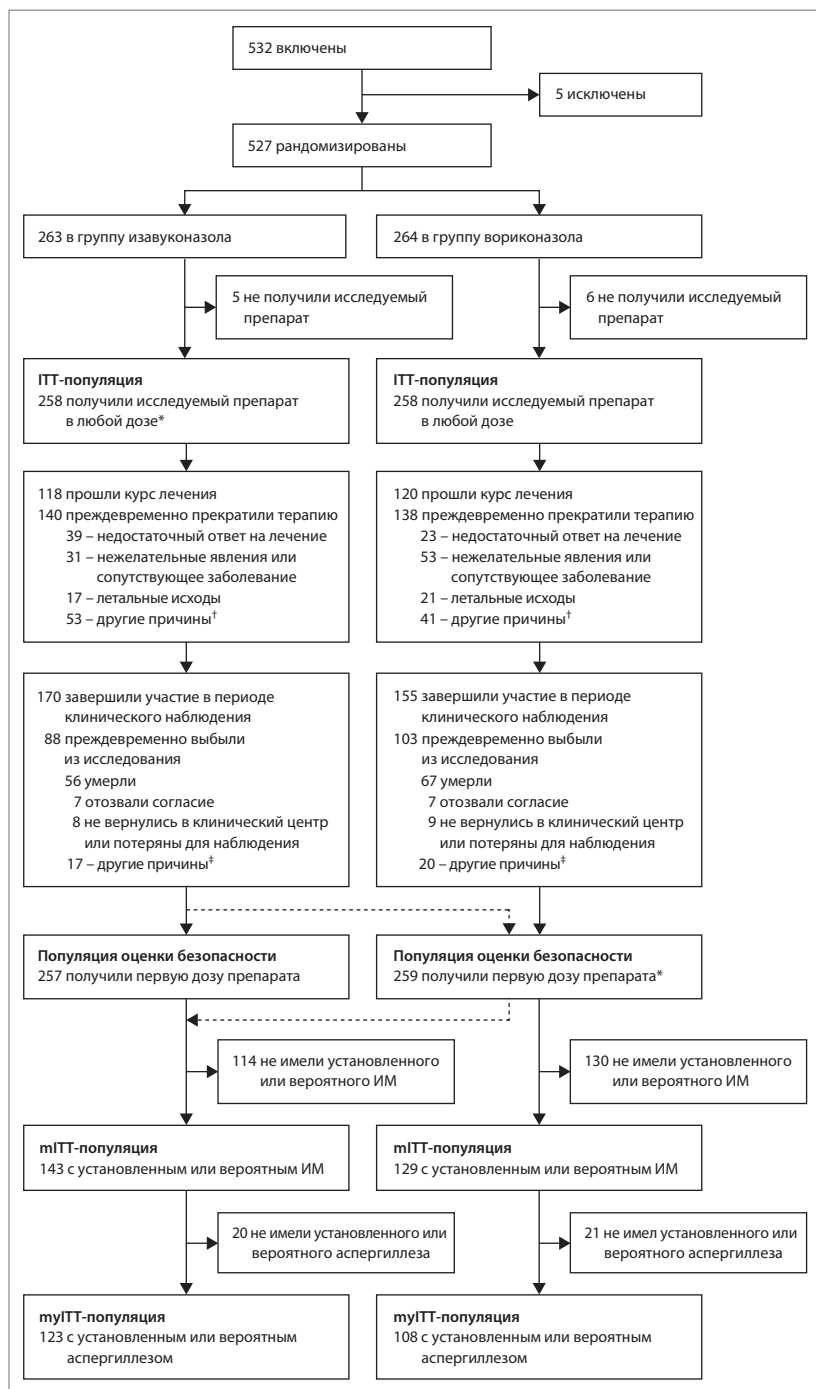


Рисунок 1. Дизайн исследования.

Включенными в исследование считали пациентов, подписавших форму информированного согласия. ИМ – инвазивный микоз. ИТТ (intention-to-treat) – популяция пациентов с назначенным лечением; все рандомизированные пациенты, получавшие исследуемый препарат. ИТТ (modified intention-to-treat) – модифицированная популяция с назначенным лечением; пациенты популяции ИТТ с установленным или вероятным инвазивным микозом. ИТТ (mycological intention-to treat) – микологическая популяция с назначенным лечением; пациенты популяции ИТТ с доказанным или вероятным инвазивным аспергиллезом. *Включая одного пациента, распределенного в группу изавуконазола, получавшего вориконазол в течение 7 дней с последующим переходом на пероральный прием изавуконазола в рамках исследования; этот пациент включен в анализ эффективности изавуконазола и анализ безопасности вориконазола. †Включая не вернувшихся в центр или потерянных для наблюдения пациентов с нарушениями протокола при начальном отборе в исследование, другими нарушениями протокола, а также пациентов, отказавшихся сотрудничать, отказавшихся от лечения, отозвавших согласие и выбывших по причинам административного характера или иным. ‡Включая нежелательные явления, сопутствующие заболевания, причины административного характера или иные причины.

пациентов была выявлена нейтропения. По своим исходным характеристикам ИТТ-популяция была схожа с ИТТ-популяцией (данные не представлены).

Исходно, по оценке Комиссии по контролю данных, 65 (13%) пациентов имели установленный инвазивный микоз, еще 207 (40%) – вероятный. Вероятный инвазивный микоз был диагностирован у 196 (38%) пациентов; у 48 (9%) признаки инвазивного микоза выявлены не были. Если исходно в посевах единственными представителями плесневых грибов служили грибы рода *Aspergillus*, наиболее часто идентифицируемыми видами являлись *A. fumigatus* ($n = 53$), *A. flavus* ($n = 22$), *A. niger* ($n = 8$) и *A. terreus* ($n = 6$).

Общая продолжительность лечения в популяции для оценки безопасности соответствовала аналогичному показателю ИТТ-популяции. Медиана общей продолжительности терапии изавуконазолом составляла 45 дней (межквартильный диапазон [МКД] 13–83; 5 пациентов получали препарат внутривенно, 60 – перорально); в группе вориконазола медиана составляла 47 дней (МКД 13–83; 5 пациентов получали препарат внутривенно, 53 – перорально). 400 (78%) пациентов перешли с внутривенного на пероральное применение препарата (194 в группе изавуконазола и 206 в группе вориконазола). На 14-й день концентрация препарата в плазме крови непосредственно перед приемом его очередной дозы колебалась в диапазоне от 813,1 до 9952,5 нг/мл, среднее значение составило 3354 нг/мл (среднеквадратическое отклонение [СО] 1816 нг/мл) (см. приложение).

Из 258 пациентов, получавших изавуконазол, 118 завершили лечение, 140 преждевременно прекратили терапию. 170 завершили участие в последующем клиническом наблюдении (28 дней после окончания терапии), 88 преждевременно выбыли из исследования. Из 258 пациентов, получавших вориконазол, 120 завершили лечение, 138 преждевременно прекратили терапию. 155 пациентов завершили участие в последующем клиническом наблюдении, 103 преждевременно выбыли из исследования.

При анализе первичной конечной точки эффективности смертность от любых причин с момента применения первой дозы исследуемого препарата до 42-го дня в ИТТ-популяции составила 19% (48 пациентов) при терапии изавуконазолом и 20% (52 пациента) при терапии вориконазолом (скорректированное различие между группами терапии –1,0%, 95%-ный ДИ: –7,8–5,7; таблица 2). В исследовании удалось достичь первичной цели: была продемонстрирована не меньшая эффективность изавуконазола по сравнению с вориконазолом, поскольку верхняя граница 95%-ного ДИ (5,7%) была ниже, чем предопределенный 10%-ный предел не меньшей эффективности. Смертность от любых причин с момента применения первой дозы исследуемого препарата до 42-го дня в ИТТ- и ИТТ-субпопуляциях подтверждала этот вывод (см. таблицу 2). Не было выявлено взаимодействия факторов между подгруппами в отношении проводимого лечения при анализе с учетом предварительно заданного уровня значимости $p < 0,15$.

При анализе в популяции пациентов без нарушений протокола (per-protocol, PP) смертность от любых причин

	Изавуконазол	Вориконазол
ИТТ-популяция		
Число пациентов	258	258
Возраст, лет	51,1 (16,2)	51,2 (15,9)
Пол		
мужчины	145 (56%)	163 (63%)
женщины	113 (44%)	95 (37%)
Географический регион		
Северная Америка	30 (12%)	28 (11%)
Западная Европа, Австралия и Новая Зеландия	105 (41%)	107 (41%)
другие*	123 (48%)	123 (48%)
Средний индекс массы тела, кг/м ²	24,2	23,7
Фактор риска		
гемобластоз	211 (82%)	222 (86%)
аллогенная ТКМ/ТГСК	54 (21%)	51 (20%)
активное злокачественное новообразование на момент включения в исследование	173 (67%)	187 (72%)
абсолютное количество нейтрофилов < 500/мм ³	163 (63%)	175 (68%)
использование Т-клеточных иммунодепрессантов	111 (43%)	109 (42%)
использование кортикостероидов	48 (19%)	39 (15%)
рСКФ-MDRD		
< 60 мл/мин на 1,73 м ²	20 (8%)	33 (13%)
≥ 60 мл/мин на 1,73 м ²	231 (92%)	217 (87%)
данные отсутствуют	7	8
Предшествующее основное заболевание [†]		
острый миелолейкоз	99 (38%)	126 (49%)
острый лимфолейкоз	30 (12%)	24 (9%)
лимфома	33 (13%)	24 (9%)
миелодиспластический синдром	23 (9%)	14 (5%)
хронический лимфолейкоз	10 (4%)	13 (5%)
апластическая анемия	9 (3%)	7 (3%)
хронический миелолейкоз	5 (2%)	8 (3%)
множественная миелома	5 (2%)	7 (3%)
хроническая обструктивная болезнь легких	5 (2%)	3 (1%)
болезнь Ходжкина	2 (1%)	3 (1%)
сахарный диабет	4 (2%)	0
Достоверность диагноза [‡]		
установленный инвазивный микоз	29 (11%)	36 (14%)
вероятный инвазивный микоз	114 (44%)	93 (36%)
возможный инвазивный микоз	88 (34%)	108 (42%)
отсутствие инвазивного микоза	27 (10%)	21 (8%)
Микологические критерии		
микологические проявления отсутствуют [§]	92 (36%)	113 (44%)
положительный тест на галактоманнан в сыворотке крови	91 (35%)	94 (36%)
нестерильное цитологическое исследование, метод прямой микроскопии или положительные результаты посева на инвазивный микоз	59 (23%)	39 (15%)
цитологическое исследование в стерильной среде, гистопатологическое исследование или положительные результаты посева на инвазивный микоз	30 (12%)	34 (13%)
Аутопсия	1 (< 1%)	7 (3%)

(Таблица 1 продолжается в следующей колонке)

	Изавуконазол	Вориконазол
(Продолжение. Начало в предыдущей колонке)		
mITT-популяция		
Число пациентов	143	129
Возбудитель заболевания		
только <i>Aspergillus</i> spp	49 (34%)	39 (30%)
<i>A. fumigatus</i>	32 (22%)	21 (16%)
<i>A. flavus</i>	10 (7%)	12 (9%)
<i>A. niger</i>	6 (4%)	2 (2%)
<i>A. terreus</i>	4 (3%)	2 (2%)
<i>A. usti</i>	0	1 (1%)
<i>Aspergillus</i> spp [¶]	1 (1%)	3 (2%)
<i>A. sydowi</i>	1 (1%)	0
<i>Aspergillus</i> плюс другие гифомицеты	3 (2%)	1 (1%)
<i>A. fumigatus</i>	0	1 (1%)
<i>A. flavus</i>	1 (1%)	0
<i>A. terreus</i>	1 (1%)	0
<i>Aspergillus</i> spp [¶]	1 (1%)	0
<i>Lichtheimia corymbifera</i>	1 (1%)	0
<i>Lichtheimia</i> spp [¶]	1 (1%)	0
<i>Scedosporium</i> spp [¶]	1 (1%)	1 (1%)
только грибы, не относящиеся к <i>Aspergillus</i> spp	5 (3%)	6 (5%)
<i>Rhizopus</i> spp [¶]	1 (1%)	0
<i>Mucor</i> spp [¶]	0	1 (1%)
<i>Fusarium solani</i>	2 (1%)	0
<i>Fusarium</i> spp [¶]	1 (1%)	3 (2%)
<i>Exserohilum rostratum</i>	0	1 (1%)
<i>Talaromyces marnefei</i>	0	1 (1%)
<i>Talaromyces</i> spp [¶]	0	1 (1%)
<i>Trichosporon inkin</i>	1 (1%)	0
гифомицеты (вид не определен)	14 (10%)	15 (12%)
только положительный тест на галактоманнан	72 (50%)	68 (53%)
Локализация поражения		
только заболевания нижних дыхательных путей	116 (81%)	107 (83%)
заболевания нижних дыхательных путей плюс другие органы	12 (8%)	15 (12%)
заболевания за исключением заболеваний нижних дыхательных путей	15 (10%)	7 (5%)

Данные представлены в виде *n, n* (%) или средних значений (СО), если не указано иное. ИТТ (intention-to-treat) – популяция пациентов с назначенным лечением; все рандомизированные пациенты, получавшие исследуемый препарат. mITT (modified intention-to-treat) – модифицированная популяция с назначенным лечением; пациенты популяции ИТТ с установленным или вероятным инвазивным микозом. рСКФ-MDRD – расчетная скорость клубочковой фильтрации по формуле MDRD (Modification of Diet in Renal Disease – модификация диеты при заболеваниях почек). ТКМ – трансплантация костного мозга. ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. *Другие регионы включают Аргентину, Бразилию, Чили, Китай, Египет, Венгрию, Индию, Израиль, Малайзию, Мексику, Польшу, Россию, Южную Корею, Таиланд и Турцию. †Предшествующее основное заболевание у ≥ 1% пациентов. ‡По оценке Комиссии по контролю данных. §У некоторых пациентов в этой группе были выделены виды грибов, однако выявленные организмы были расценены как непатогенные. В группу без микологического подтверждения не вошли пациенты с возможным инвазивным микозом. ¶Дополнительная информация отсутствует. || Два последовательных значения галактоманна в сыворотке крови ≥ 0,5 либо не менее однократного определения галактоманна в сыворотке со значением ≥ 0,7, как указано в протоколе исследования.

Таблица 1. Демографические и исходные характеристики

	Изавуконазол	Вориконазол	Скорректированный показатель разницы в методах лечения (95 %-ный ДИ)*
Смертность от любых причин			
ИТТ-популяция	258	258	
Смертность от любых причин в период с 0-го по 42-й день	48 (19%)	52 (20%)	-1,0% (-7,8–5,7)
летальные исходы	45 (17%)	50 (19%)	..
жизненный статус неизвестен [†]	3 (1%)	2 (1%)	..
Смертность от любых причин в период с 0-го по 84-й день	75 (29%)	80 (31%)	-1,4% (-9,2–6,3)
летальные исходы	72 (28%)	75 (29%)	..
жизненный статус неизвестен [†]	3 (1%)	5 (2%)	..
mITT-популяция	143	129	
Смертность от любых причин в период с 0-го по 42-й день	28 (20%)	30 (23%)	-2,6% (-12,2–6,9)
Смертность от любых причин в период с 0-го по 84-й день	43 (30%)	48 (37%)	-5,5% (-16,1 – 5,1)
myITT-популяция	123	108	
Смертность от любых причин в период с 0-го по 42-й день	23 (19%)	24 (22%)	-2,7% (-12,9–7,5)
Смертность от любых причин в период с 0-го по 84-й день	35 (28%)	39 (36%)	-5,7% (-17,1–5,6)
Возможный инвазивный микоз	88	108	
Смертность от любых причин в период с 0-го по 42-й день	15 (17%)	19 (18%)	-0,5% (-12,3–11,2) [‡]
Смертность от любых причин в период с 0-го по 84-й день	24 (27%)	27 (25%)	2,3% (-11,2–15,8) [‡]
Ответ на лечение по оценке Комиссии по контролю данных (mITT-популяция)			
Общий ответ на момент окончания терапии [§]	143	129	
Успех	50 (35%)	47 (36%)	1,6% (-9,3–12,6)
полный	17 (12%)	13 (10%)	..
частичный	33 (23%)	34 (26%)	..
Неудача [§]	93 (65%)	82 (64%)	..
стабильное состояние	42 (29%)	33 (26%)	..
прогрессирование заболевания	51 (36%)	49 (38%)	..
Клинический ответ на лечение на момент окончания терапии [§]	85/137 (62%)	73/121 (60%)	0,4% (-10,6–11,5)
Микологический ответ на лечение на момент окончания терапии [§]	54/143 (38%)	53/129 (41%)	3,8% (-7,4–15,1)
Рентгенологический ответ на лечение на момент окончания терапии [§]	41/141 (29%)	42/127 (33%)	5,7% (-4,9–16,3)

Данные представлены в виде $n, n (%)$ или $n/N (%)$. Предел не меньшей эффективности составлял 10% для скорректированного различия между группами терапии изавуконазолом и вориконазолом; верхняя граница 95 %-ного ДИ ниже 10% позволяла считать, что изавуконазол не менее эффективен, чем вориконазол. ИТТ (intention-to-treat) – популяция пациентов с назначенным лечением; все рандомизированные пациенты, получавшие исследуемый препарат. mITT (modified intention-to-treat) – модифицированная популяция с назначенным лечением; пациенты популяции ИТТ с установленным или вероятным инвазивным микозом. myITT (mycological intention-to-treat) – микологическая популяция с назначенным лечением; пациенты популяции mITT с доказанным или вероятным инвазивным аспергиллезом. *Изавуконазол минус вориконазол для смертности от любых причин; вориконазол минус изавуконазол для общего, клинического, микологического и рентгенологического ответов на лечение. [†]Пациентов с неизвестным жизненным статусом считали умершими. [‡]Приблизительные различия между группами лечения (изавуконазол минус вориконазол) рассчитывали для пациентов с возможным инвазивным микозом, при этом 95 %-ный ДИ рассчитывали, используя аппроксимацию нормальным распределением. [§]Оценивали в ИТТ-популяции. Критерием хорошего микологического ответа служила эрадикация или предполагаемая эрадикация. [¶]Летальный исход или отсутствие информации о пациентах, предположительно не достигших успеха в лечении.

Таблица 2. Критерии эффективности клинических исходов

с момента применения первой дозы исследуемого препарата до 42-го дня составила 15% (26 из 172 пациентов) при терапии изавуконазолом и 18% (31 из 175 пациентов) при терапии вориконазолом (скорректированное различие между группами терапии -2,6%, 95 %-ный ДИ: -10,3–5,1).

При анализе основной вторичной конечной точки эффективности на фоне терапии изавуконазолом и ворико-

назолом у пациентов mITT-популяции был установлен сходный общий ответ на лечение в конце терапии (по оценке Комиссии по контролю данных; полный ответ на лечение зарегистрирован у 35% [50/143] пациентов против 36% [47/129] пациентов соответственно; см. таблицу 2). Клинический, микологический и рентгенологический ответы на лечение в конце терапии, по оценке Комиссии по контролю данных, в mITT-популяции были сопоставимы (см. таблицу 2). 31 пациент в группе изавуконазола и 29 в группе вориконазола составили группу не достигших успеха в лечении, поскольку у них отсутствовали данные медицинской визуализации после исходного обследования.

Смертность с момента приема первой дозы исследуемого препарата до 84-го дня, рассчитанная по методу Каплана-Майера, не различалась между группами терапии как в ИТТ (различия между группами терапии составили -1,1%, 95 %-ный ДИ: -8,9–6,7; рисунок 2), так и в mITT-популяции (-5,7%, 95 %-ный ДИ: -16,9–5,5; см. приложение). Анализ смертности с использованием пересмотренного критерия определения галактоманна представлен в приложении.

Почти у всех пациентов в популяции для оценки безопасности было выявлено хотя бы одно НЯ, возникшее в ходе лечения (247 [96%] пациентов, получавших изавуконазол, и 255 [98%] пациентов, получавших вориконазол; $p = 0,122$). В пятерку наиболее распространенных явлений, отмеченных не менее чем у 5% пациентов в каждой группе, вошли тошнота, рвота, диарея, гипертермия и гипокалиемия (см. приложение).

Доли пациентов с НЯ, возникшими в ходе лечения, были схожи по большинству категорий при анализе по классам систем органов (таблица 3), однако у пациентов, получавших изавуконазол, значительно реже встречались нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей, органов зрения, кожи и подкожной жировой клетчатки. Доля пациентов с серьезными НЯ, возникшими в ходе лечения, была схожа между группами лечения.

В группе изавуконазола частота НЯ, расцененных исследователями как связанные с исследуемым препаратом, была значительно ниже, чем в группе вориконазола (109 [42%] против 155 [60%]; $p < 0,001$). Кроме того, у пациентов, получавших изавуконазол, реже развивались связанные с препаратом НЯ, возникшие в ходе лечения, со стороны классов систем органов, в том числе нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей согласно данным лабораторных исследований, нарушения со стороны органов зрения и нарушения психики. Полная отмена лекарственного препарата в связи с НЯ, возникшими в ходе лечения, реже отмечалась при терапии изавуконазолом, чем вориконазолом (37 [14%] против 59 [23%] пациентов соответственно). Полная отмена лекарственного препарата в связи с НЯ, связанными с приемом препарата, также реже отмечалась при применении изавуконазола, чем вориконазола (21 [8%] против 35 [14%] пациентов соответственно).

Различия между изавуконазолом и вориконазолом при общем анализе НЯ, возникших в ходе лечения, и серьезных НЯ, возникших в ходе лечения, согласовывались

с различиями, выявленными при анализе в подгруппах, классифицированных по возрасту, полу, расе, национальности, географическому региону, аллогенной трансплантации в анамнезе, активному злокачественному новообразованию и нейтропении (данные не представлены). Анализ других параметров безопасности, в том числе лабораторных показателей и данных ЭКГ, не выявил клинически значимых тенденций (данные не представлены).

В ретроспективном анализе строго определенной популяции с назначенным лечением (все рандомизированные пациенты вне зависимости от того, получали ли они исследуемый препарат) смертность от любых причин с момента применения первой дозы исследуемого препарата до 42-го дня составила 20% (53 из 263 пациентов) в группе изавуконазола и 22% (57 из 264 пациентов) в группе вориконозола (скорректированный показатель разницы в методах лечения составил $-1,1\%$, 95%-ный ДИ: $-7,9-5,7$).

Обсуждение

В двойном слепом рандомизированном исследовании сравнивали эффективность и безопасность внутривенных и пероральных форм двух азолов, активных в отношении плесневых грибов, для лечения инвазивного аспергиллеза и других микозов. Результаты настоящего исследования свидетельствуют о том, что изавуконазол не менее эффективен, чем вориконозол, у пациентов с подозрением на инвазивный микоз, но статистически значимо реже вызывал НЯ, связанные с приемом лекарственного препарата, и реже приводил к досрочному завершению терапии.

При анализе первичной конечной точки эффективности, смертности за 42 дня в ИТТ-популяции, был достигнут предварительно установленный предел не меньшей эффективности, равный 10% (скорректированное различие между группами терапии $-1,0\%$, 95%-ный ДИ: $-7,8-5,7$). При проведении аналогичного анализа в мИТТ-популяции, состоявшей из пациентов с доказанным или вероятным инвазивным микозом, различие составило $-2,6\%$ (95%-ный ДИ: $-12,2-6,9$); а поскольку верхняя граница 95%-ного ДИ была ниже 10%, этот результат также подтверждает не меньшую эффективность изавуконазола по сравнению с вориконозолом в рассматриваемой популяции. Однако мощность этого исследования была достаточной для демонстрации предела не меньшей эффективности только в отношении первичной конечной точки эффективности; число пациентов в мИТТ-популяции было существенно меньше ($n = 272$), чем в ИТТ-популяции ($n = 516$), что привело к расширению 95%-ных ДИ. И тем не менее верхняя граница 95%-ного ДИ была также ниже 10% в популяциях мИТТ, муИТТ, РР и (ретроспективной) строго определенной популяции с назначенным лечением, тем самым убедительно подтверждая не меньшую эффективность изавуконазола по сравнению с вориконозолом.

В настоящее время вориконозол рекомендован для стартовой терапии инвазивного аспергиллеза на основании результатов исследования, в котором вориконозол статис-

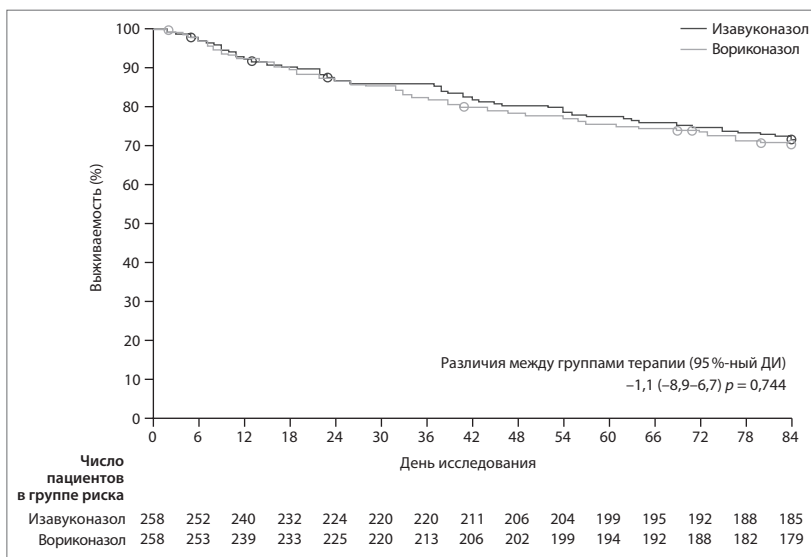


Рисунок 2. Выживаемость с момента применения первой дозы препарата до 84-го дня.

Пациентов цензурировали на день последнего известного жизненного статуса (см. кружки). На рисунке представлены данные для ИТТ-популяции. ИТТ (intention-to-treat) – популяция пациентов с назначенным лечением; все рандомизированные пациенты, получавшие исследуемый препарат.

тически значимо увеличивал выживаемость по сравнению с амфотерицином В дезоксихолом²¹. По сведениям из реестров, содержащих данные из реальной клинической практики, применение вориконозола в первой линии терапии неизменно сопровождается улучшением ответа на лечение и снижением смертности от инвазивного аспергиллеза по сравнению с применением других антимикотиков^{2,23}. Также вориконозол рекомендован для стартовой терапии некоторых редких инфекций, вызванных плесневыми грибами, однако он не эффективен в отношении муковых грибов⁹. Применение препарата у взрослых пациентов характеризуется очень вариабельной нелинейной фармакокинетикой, что объясняет рекомендации о необходимости проведения фармакомониторинга^{10,24}. Напротив, изавуконазол действует на муковые грибы¹³, отличается предсказуемой и линейной фармакокинетикой с низкой вариабельностью у разных пациентов, что делает этот препарат привлекательной альтернативой вориконозолу²⁵.

Как и в недавнем исследовании лечения инвазивного аспергиллеза, в качестве первичной конечной точки эффективности авторы использовали смертность от любых причин через 6 недель лечения²⁶. Выбор этого исхода был определен тем, что показатель смертности представляет собой наиболее объективный и воспроизводимый эффект терапии и наилучшим образом отражает связанную с заболеванием смертность, поскольку после 6 недель увеличивается частота смертей от смешанных причин²⁷.

Общий ответ на лечение, выбранный авторами в качестве вторичной конечной точки, традиционно используется как первичная конечная точка, однако он отличается меньшей точностью и большей субъективностью. При анализе

	Изавуконазол (n = 257)	Вориконазол (n = 259)	Значение p
Всего	247 (96 %)	255 (98 %)	0,122
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	174 (68 %)	180 (69 %)	0,705
Инфекции и инвазии	152 (59 %)	158 (61 %)	0,719
Общие нарушения и нарушения в месте введения препарата	148 (58 %)	144 (56 %)	0,658
Нарушения со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения	143 (56 %)	147 (57 %)	0,859
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	108 (42 %)	121 (47 %)	0,289
Нарушения со стороны нервной системы	95 (37 %)	89 (34 %)	0,582
Нарушения со стороны кожи и подкожной жировой клетчатки*	86 (33 %)	110 (42 %)	0,037 [†]
Исследования (отклонения в данных лабораторных исследований)	85 (33 %)	96 (37 %)	0,357
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	77 (30 %)	82 (32 %)	0,703
Психические нарушения [‡]	70 (27 %)	86 (33 %)	0,151
Нарушения со стороны скелетной мускулатуры и соединительной ткани	69 (27 %)	77 (30 %)	0,495
Сосудистые нарушения	67 (26 %)	77 (30 %)	0,378
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	55 (21 %)	58 (22 %)	0,832
Кардиологические нарушения	43 (17 %)	57 (22 %)	0,148
Нарушения со стороны органов зрения [‡]	39 (15 %)	69 (27 %)	0,002 [†]
Травмы, отравления и осложнения, вызванные проведением исследовательских процедур	33 (13 %)	39 (15 %)	0,526
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей [§]	23 (9 %)	42 (16 %)	0,016 [†]
Нарушения со стороны иммунной системы	20 (8 %)	25 (10 %)	0,533
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования	19 (7 %)	31 (12 %)	0,101
Нарушения со стороны органа слуха и равновесия	14 (5 %)	13 (5 %)	0,846
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	8 (3 %)	13 (5 %)	0,373
Эндокринные нарушения	5 (2 %)	3 (1 %)	0,503
Врожденные, наследственные и генетические аномалии	3 (1 %)	2 (1 %)	0,685
Социальные обстоятельства	0	1 (< 1 %)	> 0,999

Кодировка в соответствии с MedDRA 12.1. Нежелательные явления (термины предпочтительного употребления), отмеченные в популяции для оценки безопасности (все пациенты, получившие первую дозу исследуемого препарата). *Сыпь, 17/257 (7 %) против 28/259 (11 %); эритема, 9/257 (4 %) против 15/259 (6%); поражения кожи, 4/257 (2 %) против 8/259 (3%); медикаментозная сыпь, 3/257 (1 %) против 11/259 (4%). [†]Галлюцинации, 6/257 (2 %) против 11/259 (4%); зрительные галлюцинации, 3/257 (1 %) против 11/259 (4%); тревожное возбуждение, 2/257 (1 %) против 7/259 (3%). [‡]Нарушения зрения, 4/257 (2 %) против 19/259 (7%); фотофобия, 2/257 (1 %) против 6/259 (2%); снижение остроты зрения, 1/257 (< 1 %) против 6/259 (2%); кровоизлияние в сетчатку 0/257 (0 %) против 5/259 (2%). [§]Гипербилирубинемия, 5/257 (2 %) против 10/259 (4%); нарушение функции печени, 4/257 (2 %) против 9/259 (3%); желтуха, 1/257 (< 1 %) против 6/259 (2%); холестаза, 1/257 (< 1 %) против 6/259 (2%). [†]Статистический уровень значимости – p ≤ 0,05 (точный критерий Фишера).

Таблица 3. Нежелательные явления, возникшие в ходе лечения по классам систем органов

отдельных компонентов общего ответа на лечение в настоящем исследовании по оценке Комиссии по контролю данных была отмечена несопоставимость данных в частоте клинического и рентгенологического ответов на лечение. Действительно, как упоминалось ранее²⁸, рентгенологические признаки ответа на лечение, представляющие ключевые факторы общего ответа на лечение, отстают от клинического улучшения. Микологический и рентгенологический ответы на лечение у пациентов с недостающими данными расценивались как неудача терапии, тем

самым обеспечивая сохранение любой внесенной систематической ошибки.

В крупном исследовании вориконазола III фазы частота общего ответа на лечение на 12-й неделе составила 53 % (76/144) в группе вориконазола (средняя продолжительность лечения вориконазолом 77 дней [диапазон 2–84])²¹. Частота общего ответа в конце лечения в настоящем исследовании составила 36 % (47/129) в группе вориконазола (средняя продолжительность лечения 50 дней [диапазон 1–88]). Эти различия могут быть обусловлены различными определениями нейтропении (исходно), включением случаев с возможной патологией в предшествующее исследование и использованием в исследовании SECURE более строгих критериев ответа на лечение²⁹. Следует отметить, что показатели смертности от любых причин в этих двух исследованиях не различались²¹.

Как и в предшествующих исследованиях²⁶, в настоящее исследование с целью ранней диагностики и раннего начала терапии включали пациентов с возможным инвазивным микозом. Однако подтверждение диагноза инвазивного микоза может занять до 7 дней, кроме того, в ряде случаев подтвердить этот диагноз не удастся. Имея все доступные диагностические данные за первую неделю исследования, Комиссия по контролю данных подтвердила, что 53 % пациентов ИТТ-популяции имели доказанный или вероятный инвазивный микоз и могли быть включены в анализ мИТТ-популяции. Важно отметить, что в настоящем протоколе в отличие от действующего международного консенсусного определения¹⁸ и ранее упомянутых исследований^{26,30} одна только положительная реакция на галактоманнан в бронхоальвеолярной жидкости не могла перевести возможные случаи инвазивного микоза в категорию вероятных случаев. Многие пациенты ИТТ-популяции не могли быть включены в мИТТ-популяцию, что, как и в предшествующих исследованиях, могло бы увеличить вероятность достижения предела не меньшей эффективности. Тем не менее исследование мИТТ-популяции позволило предположить, что предел не меньшей эффективности был бы достигнут и в этой популяции. Как бы то ни было, включение пациентов с возможным инвазивным микозом в начале исследования отражает стратегию раннего начала противогрибковой терапии в реальной клинической практике.

Самыми важными различиями изавуконазола и вориконазола в настоящем исследовании были преимущества изавуконазола в отношении переносимости и безопасности, способствующие повышению безопасности лечения. Терапия вориконазолом отличается узким терапевтическим диапазоном и наличием доказанной взаимосвязи увеличения концентрации и нейротоксичности³¹, а также НЯ со стороны печени и органов зрения³². Эти НЯ обычно обратимы, тем не менее они часто обуславливают досрочное прекращение лечения. Из отмеченных в настоящем исследовании НЯ со стороны печени и желчевыводящих путей, связанных с приемом препарата, 26 (10 %) были зарегистрированы в группе вориконазола и только 5 (2 %) в группе

изавуконазола. В настоящем исследовании основные НЯ с установленной связью с терапией вориконазолом (включая нарушения со стороны органов зрения, печени и кожи) и досрочное завершение терапии из-за НЯ значительно реже отмечались в группе изавуконазола. Учитывая двойной слепой характер исследования, это позволяет предположить, что два рассматриваемых азола существенно различаются по своей безопасности. При отсутствии фармакомониторинга нельзя исключить, что повышенная частота НЯ в группе вориконазола была обусловлена сверхтерапевтическим временем воздействия препарата; тем не менее частота возникновения перечисленных НЯ при применении фармакомониторинга остается гипотетической.

В исследование не включали больных СПИДом, пациентов с нарушениями функции печени или почек и лиц, получавших противогрибковую профилактику азолом, активным в отношении плесневых грибов, – это ограничивает обобщаемость его результатов. Кроме того, число участников исследования с инвазивным микозом на фоне редких заболеваний было незначительным.

В ходе настоящего исследования мониторинг концентраций вориконазола в крови стало стандартом оказания медицинской помощи в некоторых медицинских учреждениях. Мониторинг проводится с целью улучшения ответа на лечение при помощи индивидуально подобранных дозировок, предупреждения НЯ, связанных с приемом лекарственного препарата и обуславливающих раннее досрочное завершение терапии. В настоящем исследовании применялась зарегистрированная доза вориконазола, и в нем не оценивали сравнительную эффективность изавуконазола и вориконазола при назначении в высоких дозах перорально или в условиях фармакомониторинга. Однако, учитывая наличие у изавуконазола предсказуемой и линейной фармакокинетики¹¹, необходимость в проведении фармакомониторинга при лечении этим препаратом маловероятна.

Авторы настоящей статьи пришли к выводу, что изавуконазол не менее эффективен, чем вориконазол, как средство для стартовой терапии пациентов с подозрением на инвазивный микоз, а его применение сопровождается значительно меньшей частотой НЯ, связанных с приемом лекарственного препарата, и досрочного завершения терапии.

Вклад авторов

JAM, KAM, TFP, OAC, MA, RH, D-GL, RMM, A-HS-N и AJU разработали основные элементы дизайна исследования. KAM, TFP, DPK, OAC, DN, RH, D-GL, VAM, GRT, RMM, A-HS-N, BZ и AJU участвовали в рецензировании черновика протокола и внесли существенный вклад в дизайн исследования. KAM, TFP, DPK, OAC, EJB, DN, RH, D-GL, VAM, GRT, BZ и AJU участвовали в исследовании в качестве консультантов и дали важные рекомендации по разработке и проведению исследования. JAM являлся главным координирующим исследователем; другими исследователями являлись IIR, OAC, GR, MA, JWB, MG, WJH, RH, MK, D-GL, OL, IO, DS и GRT. ML осуществлял руководство статистическим анализом и контролировал его проведение. TFP, DPK, EJB, WH, OL, VAM, SS и AJU являлись членами Комиссии по контролю данных. Все авторы участвовали в интерпретации данных, подготовке или критическом анализе интеллектуального содержания черновика, одобрении окончательной версии к публикации и являются

ответственными за все аспекты настоящей работы, гарантируя, что все вопросы в отношении точности или полноты любой части статьи тщательно изучены и разрешены.

Заявление о конфликте интересов

JAM сообщил о получении грантов и гонораров от компании Bio-Rad, гонораров и нефинансовой поддержки от компаний Astellas и Basilea и грантов, гонораров и нефинансовой поддержки от компаний Gilead Sciences, Merck Sharp and Dohme и Pfizer, Inc. во время проведения исследования. IIR принимал участие в международном лектории для компании Pfizer, не связанном с данной работой. KAM сообщил о получении гонораров от компании Astellas во время проведения исследования; гонораров от компаний Chimerix, Cidara, Genentech и Merck и грантов и гонораров от компании Astellas, не связанных с данной работой. Кроме того, KAM имеет патент (диагностика аспергиллеза), лицензированный для компании MycoMed Technologies. TFP сообщил о получении гонораров от компании Astellas во время проведения исследования; грантов от компании Astellas, гонораров от компаний Pfizer, Scynexis, Toyama и Viamet и грантов и гонораров от компании Merck, не связанных с данной работой. OAC получает поддержку от Немецкого федерального министерства исследований и образования, исследовательских грантов от компаний 3M, Actelion, Astellas, AstraZeneca, Basilea, Bayer, Celgene, Cubist/ Optimer, Duke University (NIH UM1A1104681), Genzyme, Gilead, GSK, Leeds University, Merck/MSD, Miltenyi, Pfizer, Quintiles, Viropharma, является консультантом в компаниях Anacor, Astellas, Basilea, Cidara, Da Volterra, Daiichi Sankyo, F2G, Genentech, Gilead, Merck/MSD, Merck Serono, Pfizer, Sanofi Pasteur, Scynexis, Seres, Summit, Vical, Vifor и получал гонорары за лекции от компаний Astellas, Basilea, Gilead, Merck/MSD и Pfizer. EJB являлся членом Комиссии по контролю данных для компании Astellas после проведения исследования; EJB также сообщил о получении гонораров от компаний Cidara, Gilead, GLY-Pharma и Pfizer, не связанных с данной работой. GR сообщила о получении грантов от компании Astellas во время проведения исследования и грантов от компаний Pfizer, MSD, Gilead и AstraZeneca, не связанных с данной работой. DN сообщил о получении гонораров от компании Astellas во время проведения исследования; гонораров от компаний Astellas и Roche Molecular Diagnostics, не связанных с данной работой; DN в настоящее время является сотрудником компании Roche Diagnostics. JWB сообщил о получении гонораров от компаний Astellas, Merck и Pfizer, не связанных с данной работой. WJH сообщил о получении гонораров от компаний Astellas, Basilea и Gilead Sciences, грантов и гонораров от компаний MSD Sharp & Dohme/Merck и Pfizer, не связанных с данной работой. RH сообщил о получении гонораров от компаний Astellas, Basilea, Gilead Sciences, MSD и Schering-Plough, грантов и гонораров от компаний Pfizer во время проведения исследования. WH сообщил о получении грантов и гонораров от компаний Astellas, F2G и Pfizer, не связанных с данной работой. MK сообщил об участии в экспертных советах для компаний Astellas и Pfizer, не связанных с данной работой. D-GL сообщил о получении грантов и гонораров от компаний Astellas, Gilead Sciences, MSD, Pfizer и Yuhan, не связанных с данной работой. OL сообщил о получении грантов от компаний Astellas во время проведения исследования и гонораров от компаний Gilead, Pfizer и Merck, не связанных с данной работой. VAM являлась членом Комиссии по контролю данных для компании Astellas после проведения исследования. DS сообщил о получении грантов от компании Astellas во время проведения исследования; грантов, гонораров и нефинансовой поддержки от компаний Pfizer, а также гонораров и нефинансовой поддержки от компаний MSD, не связанных с данной работой. SS сообщил о получении грантов от компаний Astellas во время проведения исследования; грантов от компаний Astellas, Chimerix, Merck, Pfizer, Scynexis и Viropharma и гонораров от Mycoses Study Group Education и Research Consortium, не связанных с данной работой. GRT являлся членом Комиссии по контролю данных после проведения исследования; он сообщил о получении грантов от компаний Pfizer и Merck, не связанных с данной работой. AJU получал гонорары и оплату дорожных расходов, участия в лекториях и консультациях от компании Basilea; грантов, гонораров и оплату дорожных расходов, участия в лекториях и консультациях от компании Astellas во время проведения

исследования; гранты, гонорары и оплату дорожных расходов, участия в лекториях и консультациях от компаний MSD, Gilead Sciences и Pfizer и гонораров от компании Boehringer Ingelheim, не связанных с данной работой. ML, RMM и BZ являются сотрудниками компании Astellas Pharma Global Development, Inc. A-HS-H является сотрудником компании Basilea Pharmaceutica International Ltd. DPK, MA, MG и IO сообщили об отсутствии конфликта интересов.

Благодарности

Изавуконазол был разработан совместно компаниями Astellas Pharma US и Basilea Pharmaceutica International. Авторы благодарят медицинского руководителя исследования SECURE, Neddie Zadeikis (Astellas Pharma Global Development – во время проведения исследования) за большой вклад в разработку дизайна и проведение исследования. Radhika Bhatia, компания Envision Scientific Solutions, осуществляла редакторскую поддержку этой работы при финансировании компании Astellas Pharma Global Development.

Список литературы

- 1 Bitar D, Lortholary O, Le Strat Y, et al. Population-based analysis of invasive fungal infections, France, 2001–2010. *Emerg Infect Dis* 2014; 20: 1149–55.
- 2 Lortholary O, Gangneux JP, Sitbon K, et al. Epidemiological trends in invasive aspergillosis in France: the SAIF network (2005–2007). *Clin Microbiol Infect* 2011; 17: 1882–89.
- 3 Lanternier F, Lortholary O. Liposomal amphotericin B: what is its role in 2008? *Clin Microbiol Infect* 2008; 14 (suppl 4): 71–83.
- 4 Enoch DA, Idris SF, Aliyu SH, Micallef C, Sule O, Karas JA. Micafungin for the treatment of invasive aspergillosis. *J Infect* 2014; 68: 507–26.
- 5 Herbrecht R, Maertens J, Baila L, et al. Caspofungin first-line therapy for invasive aspergillosis in allogeneic hematopoietic stem cell transplant patients: an European Organisation for Research and Treatment of Cancer study. *Bone Marrow Transplant* 2010; 45: 1227–33.
- 6 Walsh TJ, Raad I, Patterson TF, et al. Treatment of invasive aspergillosis with posaconazole in patients who are refractory to or intolerant of conventional therapy: an externally controlled trial. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 2–12.
- 7 Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, et al. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 327–60.
- 8 Maertens J, Marchetti O, Herbrecht R, et al. European guidelines for antifungal management in leukemia and hematopoietic stem cell transplant recipients: summary of the ECIL 3—2009 update. *Bone Marrow Transplant* 2011; 46: 709–18.
- 9 Tortorano AM, Richardson M, Roilides E, et al. ESCMID and ECMM joint guidelines on diagnosis and management of hyalohyphomycosis: *Fusarium* spp., *Scedosporium* spp. and others. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20 (suppl 3): 27–46.
- 10 Mikulska M, Novelli A, Aversa F, et al. Voriconazole in clinical practice. *J Chemother* 2012; 24: 311–27.
- 11 Schmitt-Hoffmann A, Roos B, Heep M, et al. Single-ascending-dose pharmacokinetics and safety of the novel broad-spectrum antifungal triazole BAL4815 after intravenous infusions (50, 100, and 200 milligrams) and oral administrations (100, 200, and 400 milligrams) of its prodrug, BAL8557, in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 279–85.
- 12 Lepak AJ, Marchillo K, Vanhecker J, Andes DR. Isavuconazole (BAL4815) pharmacodynamic target determination in an in vivo murine model of invasive pulmonary aspergillosis against wild-type and cyp51 mutant isolates of *Aspergillus fumigatus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57: 6284–89.
- 13 Luo G, Gebremariam T, Lee H, Edwards JE Jr, Kovanda L, Ibrahim AS. Isavuconazole therapy protects immunosuppressed mice from mucormycosis. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58: 2450–53.
- 14 Lepak AJ, Marchillo K, Vanhecker J, Diekema D, Andes DR. Isavuconazole pharmacodynamic target determination for *Candida* species in an in vivo murine disseminated candidiasis model. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57: 5642–48.
- 15 Espinel-Ingroff A, Chowdhary A, Gonzalez GM, et al. Multicenter study of isavuconazole MIC distributions and epidemiological cutoff values for the *Cryptococcus neoformans*-*Cryptococcus gattii* species complex using the CLSI M27-A3 broth microdilution method. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 59: 666–68.
- 16 Astellas Pharma US. Cresemba (isavuconazonium sulfate) prescribing information. 2015. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/207500Orig1s000lbl.pdf (accessed Oct 10, 2015).
- 17 European Medicines Agency. Cresemba (isavuconazole). 2015. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002734/human_med_001907.jsp&mid=WC-0b01ac058001d124 (accessed Dec 2, 2015).
- 18 De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 1813–21.
- 19 US FDA. Draft guidance on qualification of biomarker—galactomannan in studies of treatments of invasive aspergillosis. 2014. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM420248.pdf> (accessed June 16, 2015).
- 20 Denning DW. Therapeutic outcome in invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 1996; 23: 608–15.
- 21 Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 2002; 347: 408–15.
- 22 Spellberg B, Talbot G. Recommended design features of future clinical trials of antibacterial agents for hospital-acquired bacterial pneumonia and ventilator-associated bacterial pneumonia. *Clin Infect Dis* 2010; 51 (suppl 1): S150–70.
- 23 Ramos ER, Jiang Y, Hachem R, Kassir C, Kontoyiannis DP, Raad I. Outcome analysis of invasive aspergillosis in hematologic malignancy and hematopoietic stem cell transplant patients: the role of novel anti-mold azoles. *Oncologist* 2011; 16: 1049–60.
- 24 Park WB, Kim NH, Kim KH, et al. The effect of therapeutic drug monitoring on safety and efficacy of voriconazole in invasive fungal infections: a randomized controlled trial. *Clin Infect Dis* 2012; 55: 1080–87.
- 25 Falci DR, Pasqualotto AC. Profile of isavuconazole and its potential in the treatment of severe invasive fungal infections. *Infect Drug Resist* 2013; 6: 163–74.
- 26 Marr KA, Schlamm HT, Herbrecht R, et al. Combination antifungal therapy for invasive aspergillosis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2015; 162: 81–89.
- 27 Wingard JR, Ribaud P, Schlamm HT, Herbrecht R. Changes in causes of death over time after treatment for invasive aspergillosis. *Cancer* 2008; 112: 2309–12.
- 28 Miceli MH, Maertens J, Buve K, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome in cancer patients with pulmonary aspergillosis recovering from neutropenia: proof of principle, description, and clinical and research implications. *Cancer* 2007; 110: 112–20.
- 29 Segal BH, Herbrecht R, Stevens DA, et al. Defining responses to therapy and study outcomes in clinical trials of invasive fungal diseases: Mycoses Study Group and European Organization for Research and Treatment of Cancer consensus criteria. *Clin Infect Dis* 2008; 47: 674–83.
- 30 Cornely OA, Maertens J, Bresnik M, et al. Liposomal amphotericin B as initial therapy for invasive mold infection: a randomized trial comparing a high-loading dose regimen with standard dosing (AmBiLoad trial). *Clin Infect Dis* 2007; 44: 1289–97.
- 31 Pascual A, Csajka C, Buclin T, et al. Challenging recommended oral and intravenous voriconazole doses for improved efficacy and safety: population pharmacokinetics-based analysis of adult patients with invasive fungal infections. *Clin Infect Dis* 2012; 55: 381–90.
- 32 Tan K, Brayshaw N, Tomaszewski K, Troke P, Wood N. Investigation of the potential relationships between plasma voriconazole concentrations and visual adverse events or liver function test abnormalities. *J Clin Pharmacol* 2006; 46: 235–43.