



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

***Voriconazolum***  
**we wskazaniach:**  
**innych niż określone w ChPL**

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Raport nr: OT.4321.36.2018

Data ukończenia: 9 styczeń 2019 r.

## Spis treści

<b>1. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>3</b>
<b>1. Rekomendacje kliniczne .....</b>	<b>4</b>
<b>2. Wskazanie dowodów naukowych .....</b>	<b>9</b>
2.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych .....	9
2.2. Opis badań włączonych do analizy .....	9
2.2.1. Przeglądy systematyczne .....	9
2.2.2. Badania pierwotne .....	11
2.2.2.1. Wyniki analizy skuteczności .....	11
2.2.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	11
2.3. Omówienie wyników badań oraz ograniczenia analizy klinicznej .....	11
<b>3. Źródła.....</b>	<b>13</b>
<b>4. Załączniki.....</b>	<b>14</b>
4.1. Wykaz leków zawierających ocenianą substancję czynną finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania .....	14
4.2. Strategia wyszukiwania publikacji .....	14
4.3. Zestawienie wskazań zarejestrowanych .....	16

## 1. Przedmiot i historia zlecenia

W związku z art. 40 pkt 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1844 z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do raportu nr BOR.434.2.2016, na podstawie którego została wydana Opinia Rady Przejrzystości nr 54/2016 w sprawie objęcia refundacją leku Vfend (*voriconazolum*) we wskazaniu: profilaktyka inwazyjnych zakażeń grzybiczych u pacjentów wysokiego ryzyka z zespołami przebiegającymi z niedoborami odporności.

Niniejszy raport stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednich opracowaniach w zakresie:

- istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej;
- istnienia nowych dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej.

## 1. Rekomendacje kliniczne

W dniach 20-21.12.2018 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w raporcie Agencji nr BOR.434.2.2016, dotyczących postępowania w profilaktyce inwazyjnych zakażeń grzybiczych u pacjentów wysokiego ryzyka z zespołami przebiegającymi z niedoborami odporności.

Należy podkreślić trudność w precyzyjnym określeniu stanu „zespołu przebiegającego z niedoborami odporności”. Według *Szczeklik 2017* niedobory odporności można podzielić na pierwotne i wtórne. Wśród przyczyn pierwotnych niedoborów odporności wyróżnia się ponad 100 jednostek chorobowych (pierwotne niedobory odporności występują bardzo rzadko) zaś wśród przyczyn wtórnych niedoborów odporności wyróżnia się m.in.:

- leczenie immunosupresyjne (leczenie cytostatyczne nowotworów, radioterapia nowotworów, leczenie chorób autoimmunologicznych, profilaktyka lub leczenie choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych, leczenie odrzucenia przeszczepu narządu litego),
- zakażenia (HIV, wirus odry, wirusem opryszczki, zakażenia bakteryjne i pasożytnicze),
- nowotwory (przewlekła białaczka limfocytowa, chłoniak Hodgkina, gammopatie monoklonalne, nowotwory narządów litych),
- zaburzenia metaboliczne (cukrzyca, niewydolność nerek i wątroby, niedożywienie),
- choroby z autoimmunizacji (toczeń rumieniowaty układowy, reumatoidalne zapalenie stawów, zesp. Felty'ego),
- oparzenia,
- czynniki środowiskowe (promieniowanie jonizujące, związki chemiczne),
- inne (ciąża, stres, brak śledziona lub upośledzenie jej funkcji, marskość wątroby, starzenie się).

Źródło: *Szczeklik 2017*, <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.15.17>. (dostęp: 21.12.2018 r.)

W związku z powyższym, określenie „zespoły przebiegające z niedoborami odporności” jest nieprecyzyjne i stwarza trudności w jednoznacznym określeniu, co można zakwalifikować jako oceniane wskazanie, a co nie. Analitycy Agencji uznali, że oparzenia, czynniki środowiskowe i inne przyczyny wystąpienia wtórnych niedoborów odporności nie podlegają ocenie w niniejszym opracowaniu.

Stąd wyszukiwanie wytycznych klinicznych ukierunkowano na odnalezienie informacji o postępowaniu w profilaktyce inwazyjnych zakażeń grzybiczych u pacjentów wysokiego ryzyka leczonych immunosupresyjnie, z zakażeniami (typu HIV), z nowotworami, zaburzeniami metabolicznymi i chorobami z autoimmunizacji, opublikowanych od 2016 r., polskich, europejskich lub światowych.

Wykluczano wytyczne dotyczące stosowania vorikonazolu we wskazaniu zarejestrowanym tj. „zapobieganie inwazyjnym zakażeniom grzybiczym u pacjentów wysokiego ryzyka po allogenicznym przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych (HSCT, ang. *Hematopoietic Stem Cell Transplantation*)”.

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- polskie:
  - Polskie Towarzystwo Reumatologiczne <http://www.reumatologia.ptr.net.pl/>
  - Polska Unia Onkologii <http://www.puo.pl/>
  - Polskie Towarzystwo Hematologii i Transfuzjologii <http://pthit.pl/>
  - Krajowe Centrum ds. AIDS <https://aids.gov.pl/>
  - Polskie Towarzystwo Diabetologiczne <https://cukrzyca.info.pl>
- europejskie i/lub międzynarodowe:
  - *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* <https://www.escmid.org/>

- Infectious Disease Society of America <https://www.idsociety.org/>
- European Society for Medical Oncology <https://www.esmo.org>
- European League Against Rheumatism <https://www.eular.org/index.cfm>
- World Health Organization <https://www.who.int/hiv/pub/guidelines/strategic-information-guidelines/en/>
- International Diabetes Federation <https://www.idf.org>
- European Association for the Study of Diabetes <https://www.easd.org/statements.html>
- European Conference of Infections in Leukaemia <http://www.ecil-leukaemia.com>

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

W wyniku aktualizacji wytycznych praktyki klinicznej odnaleziono trzy wytyczne:

- europejskie: *The European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases, the European Confederation of Medical Mycology i the European Respiratory Society Joint Clinical - ESCMID-ECMM-ERS* z 2017 r. dotyczące diagnostyki i postępowania w przypadku chorób wywołanych przez grzyby z rodzaju *Aspergilla* zarówno u pacjentów hematoonkologicznych jak i bez nowotworów hematologicznych.

U pacjentów hematoonkologicznych z inwazyjną aspergillozą wytyczne wskazują na możliwość zastosowania worykonazolu w profilaktyce pierwotnej – u osób z np. ostrą białaczką mieloblastyczną z głęboką i przedłużającą się neutropenią oraz u pacjentów, którzy są biorcami allogenicznymi przeszczepów HSCT (wskazanie on-label).

Wśród biorców przeszczepów organów stałych, bez nowotworów hematologicznych, preferowana jest profilaktyka przeciwgrzybicza poprzez zastosowanie m.in. worykonazolu.

U dzieci z grupy wysokiego ryzyka wystąpienia aspergillozy w profilaktyce pierwotnej zaleca się stosowanie azoli, a po przeszczepieniu płuc – zaleca się, podobnie jak u dorosłych, stosowanie worykonazolu. W profilaktyce wtórnej u dzieci w przypadkach po allogenicznym przeszczepie HSCT również zalecany jest worykonazol (wskazanie on-label).

Worykonazol jest również zalecany w profilaktyce wtórnej inwazyjnych zakażeń aspergillozą w następujących populacjach: biorcy allogenicznych przeszczepów HSCT (w tym w fazie przed i po przeszczepieniu), przypadki choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi ze zwiększoną immunosupresją, osoby z grupy wysokiego ryzyka z nawracającą lub zdiagnozowaną *de novo* białaczką, zespołami niewydolności szpiku kostnego z głęboką i przedłużającą się neutropenią.

- Wytyczne Polskiego Towarzystwa Naukowego AIDS, dotyczące zasad opieki nad osobami zakażonymi HIV. Poruszają kwestię diagnostyki, profilaktyki oraz leczenia osób dorosłych i dzieci. Wytyczne te nie wymieniają możliwości zastosowania worykonazolu w ramach profilaktyki przeciwgrzybiczej u pacjentów z HIV.
- Wytyczne Światowej Organizacji Zdrowia WHO z 2018 roku dotyczące diagnostyki, profilaktyki oraz leczenia dzieci, młodzieży i dorosłych zakażonych HIV, u których istnieje podwyższone ryzyko wystąpienia chorób wywołanych przez grzyby z rodzaju *Cryptococcus*. W ramach profilaktyki pierwotnej u młodzieży jak i dorosłych rekomendują zastosowanie flukonazolu. Tym samym wytyczne nie wymieniają możliwości zastosowania worykonazolu jako profilaktyki przeciwgrzybiczej, zarówno pierwotnej jak i wtórnej u pacjentów z HIV.

Tabela 1. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>ESCMID-ECMM-ERS, 2017 (Europa)</b></p>	<p><b>Wytyczne dotyczące diagnostyki i postępowania w przypadku chorób wywołanych przez grzyby z rodzaju <i>Aspergilla</i>.</b></p> <p>W części dotyczącej strategii postępowania u pacjentów hematoonkologicznych z inwazyjną aspergillozą wytyczne wskazują na możliwość zastosowania 2 strategii – w zależności od populacji: pacjentów otrzymujących profilaktykę pierwotną lub nieotrzymujących profilaktyki, monitorowanych minimum 2 razy w tygodniu za pomocą biomarkerów. Decyzja o wyborze którejś ze strategii zależy od uwarunkowań epidemiologicznych, możliwości przeprowadzenia szybkiej diagnostyki i od charakterystyki pacjenta. Poniżej przedstawiono postępowanie w profilaktyce pierwotnej.</p> <p><b>Profilaktyka pierwotna</b></p> <p>Pacjenci z wysokim ryzykiem inwazyjnej aspergillozy mogą otrzymywać profilaktykę pierwotną, w szczególności pacjenci z przedłużającą się i głęboką neutropenią lub pacjenci z chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi. Poniżej przedstawiono możliwe do zastosowania opcje profilaktyczne w zależności od populacji pacjentów stosowane w celu zmniejszenia częstości występowania inwazyjnej aspergillozy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- osoby z nowotworami hematologicznymi, np. ostra białaczka mieloblastyczną z głęboką i przedłużającą się neutropenią: posakonazol, liposomalna amfoterycyna B z flukonazolem, kompleks lipidowy amfoterycyny B, mykafungin, liposomalna amfoterycyna B, <b>worykonazol</b> (nie lepszy niż flukonazol; stopień rekomendacji: C; poziom dowodów: II<sub>b</sub>), itraconazol;</li> <li>- osoby z ostrą białaczką limfoblastyczną – chemioterapia w celu indukcji remisji: liposomalna amfoterycyna B,</li> <li>- biorcy autologicznych przeszczepów HSCT lub osoby leczone z powodów nowotworów hematologicznych oprócz ostrych białaczek: jakakolwiek aktywna substancja przeciwgrzybicza,</li> <li>- biorcy allogenicznych przeszczepów HSCT (do czasu normalizacji miana neutrofilii): posakonazol, liposomalna amfoterycyna B, <b>worykonazol</b> (nie lepszy niż flukonazol; stopień rekomendacji: C; poziom dowodów: I), mykafungin, itraconazol,</li> <li>- biorcy allogenicznych przeszczepów HSCT (po normalizacji miana neutrofilii i bez choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi): jakakolwiek aktywna substancja przeciwgrzybicza,</li> <li>- biorcy allogenicznych przeszczepów HSCT (z umiarkowaną do ciężkiej chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi z/bez zintensyfikowaną immunosupresją): posakonazol, <b>worykonazol</b> (nie lepszy niż flukonazol; stopień rekomendacji: C; poziom dowodów: II), itraconazol, mykafungin.</li> </ul> <p><b>Dorośli bez nowotworów hematologicznych</b></p> <p>Większość biorców przeszczepów organów stałych otrzymuje profilaktykę przeciwgrzybiczą. Preferowana jest celowana profilaktyka u tych osób, gdy występują czynniki ryzyka. Preferowana jest amfoterycyna i echinokandyny celem uniknięcia interakcji lekowych i toksyczności, jednakże wykazano też skuteczność i bezpieczeństwo <b>worykonazolu</b>. Czas trwania profilaktyki zależy od obecności czynników ryzyka, z wyjątkiem biorców przeszczepów płuc, gdzie czas profilaktyki jest ograniczony do 3-4 tyg.</p> <p>Poniżej przedstawiono możliwe do zastosowania opcje profilaktyczne w zależności od populacji pacjentów stosowane w celu zmniejszenia częstości występowania inwazyjnej aspergillozy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- biorcy przeszczepów płuc: profilaktyka uniwersalna (dla wszystkich pacjentów), profilaktyka celowana (tylko gdy występują czynniki ryzyka), konwencjonalna amfoterycyna B, lipidowa amfoterycyna B, <b>worykonazol</b> (bardziej hepatotoksyczny niż itraconazol; stopień rekomendacji: A; poziom dowodów: III), <b>worykonazol podany z wyprzedzeniem</b> w przypadkach kolonizacji (stopień rekomendacji: B; poziom dowodów: II<sub>b</sub>), <b>worykonazol przez 3 mies.</b> (stopień rekomendacji: C; poziom dowodów: II),</li> <li>- biorcy przeszczepów serca: uniwersalna profilaktyka itraconazolem lub amfoterycyną B, celowana profilaktyka echinokandynami,</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>- biorcy przeszczepów wątroby: celowana profilaktyka lipidową amfoterycyną B, celowana profilaktyka echinokandynami.</p> <p><b>Dzieci</b></p> <p>Pierwotna profilaktyka przeciwgrzybicza może być wskazana u dzieci z grupy wysokiego ryzyka rozwoju inwazyjnej aspergillozy i inwazyjnych chorób grzybiczych. Do populacji wysokiego ryzyka zalicza się dzieci z nawracającą lub zdiagnozowaną <i>de novo</i> białaczką, zespołami niewydolności szpiku kostnego z głęboką i przedłużającą się neutropenią, biorców allogenicznych przeszczepów HSCT, dzieci z chorobami ziarniniakowymi i po transplantacji płuc. Dla dzieci z zaburzeniami hematologicznymi azole są profilaktyką pierwszego wyboru w zapobieganiu inwazyjnej aspergillozie, pomimo braku rejestracji do stosowania u dzieci posakonazolu i itraconazolu. Z powodu braku danych rekomendacje u dzieci po przeszczepieniu płuc i z grupy wysokiego ryzyka są tożsame dla rekomendacji dla osób dorosłych. Zalecana jest <u>profilaktyka wtórna</u> u dzieci celem zapobiegania nawrotom inwazyjnych zakażeń aspergillozą w przypadku utrzymujących się czynników ryzyka. Poniżej przedstawiono możliwe do zastosowania opcje profilaktyczne w zależności od populacji pacjentów stosowane w celu prewencji występowania inwazyjnej aspergillozy:</p> <p>- biorcy allogenicznych przeszczepów HSCT (w tym w fazie przed i po przeszczepieniu), przypadki choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi ze zwiększoną immunosupresją, osoby z grupy wysokiego ryzyka z nawracającą lub zdiagnozowaną <i>de novo</i> białaczką, zespołami niewydolności szpiku kostnego z głęboką i przedłużającą się neutropenią: itraconazol, posakonazol, <b>worykonazol</b> (stopień rekomendacji: A; poziom dowodów: II<sub>1</sub>), liposomalna amfoterycyna B, mykafungin,</p> <p>- osoby z chorobami ziarniniakowymi: itraconazol, posakonazol.</p> <p><b>Profilaktyka wtórna</b></p> <p>Profilaktyka wtórna jest strategią zapobiegania nawrotom inwazyjnych zakażeń aspergillozą w czasie okresów immunosupresji. Poniżej przedstawiono możliwe do zastosowania opcje profilaktyczne w zależności od populacji pacjentów.</p> <p>- biorcy allogenicznych przeszczepów HSCT (w tym w fazie przed i po przeszczepieniu), przypadki choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi ze zwiększoną immunosupresją, osoby z grupy wysokiego ryzyka z nawracającą lub zdiagnozowaną <i>de novo</i> białaczką, zespołami niewydolności szpiku kostnego z głęboką i przedłużającą się neutropenią: itraconazol, posakonazol, <b>worykonazol</b> (stopień rekomendacji: A; poziom dowodów: II<sub>1</sub>), liposomalna amfoterycyna B, mykafungin,</p> <p>- osoby z chorobami ziarniniakowymi: itraconazol, posakonazol.</p> <p><i>Metodyka:</i> panel ekspertów  <i>Źródło finansowania:</i> ESCMID, ECMM, ERS</p> <p><b>Poziom dowodów:</b></p> <p>1 – dowody pochodzą z co najmniej jednego dobrze zaprojektowanego randomizowanego kontrolowanego badania klinicznego  2 – dowody pochodzą z co najmniej jednego dobrze zaprojektowanego badania klinicznego bez randomizacji; z przeprowadzonych badań kohortowych lub kliniczno-kontrolnych (najlepiej z więcej niż jednego ośrodka); wielu badań typu <i>time series</i>; przełomowych wyników z badań eksperymentalnych bez grupy kontrolnej (ang. <i>dramatic results of uncontrolled experiments</i>)  3 – dowody pochodzą z opinii autorytetów, opartych na doświadczeniach klinicznych, opisach przypadków oraz raportach komisji ekspertów</p> <p><b>Źródło dowodów poziomu II:</b></p> <p>T - przeniesienie dowodów z innych badań dot. np. wyników pacjentów z innych kohort lub o zbliżonym stanie odporności</p> <p><b>Stopień rekomendacji:</b></p> <p>Poziom A - Towarzystwo zdecydowanie popiera zalecenia dotyczące użycia  Poziom B - Towarzystwo umiarkowanie popiera zalecenia dotyczące użycia  Poziom C - Towarzystwo nieznacznie popiera zalecenia dotyczące użycia</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>Polskie Towarzystwo Naukowe (AIDS) 2018 (Polska)</b></p>	<p><b>Wytyczne dotyczące zasad opieki nad osobami zakażonymi HIV. Poruszają kwestię diagnostyki, profilaktyki oraz leczenia osób dorosłych i dzieci.</b></p> <p><b>Pneumocystozowe zapalenie płuc</b> W ramach profilaktyki wtórnej zaleca się zastosowania leku trimetoprim-sulfametoksazol. Alternatywnie można stosować: dapson, atowakwon, pentamidynę, klindamycynę + primachinę.</p> <p><b>Kandydoza</b> Zastosowanie profilaktyki pierwotnej nie jest rekomendowane. Można rozważyć zastosowanie profilaktyki wtórnej. w przypadku nawrotowej grzybicy i niskiej liczby limfocytów CD4 &lt;50 kom/μl. Zaleca się flukonazol lub posakonazol.</p> <p><b>Kryptokokoza</b> Pierwotna profilaktyka zakażenia <i>C. neoformans</i>. U pacjentów z liczbą limfocytów T CD4+ poniżej 100 komórek/μl zaleca się przed włączeniem terapii antyretrowirusowej przeprowadzenie badań na obecność antygenu kryptokokowego w surowicy. Obecność AgCr i wykluczenie kryptokokowego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych jest wskazaniem do rozpoczęcia terapii wyprzedzającej (pre-emptive): flukonazol. Profilaktykę wtórną stosuje się przez minimum 12 miesięcy w postaci flukonazolu 2 do czasu wzrostu liczby limfocytów CD4 &gt; 100 kom/μl i utrzymywania się niewykrywalnej wirerii HIV RNA przez co najmniej 3 miesiące. W ramach profilaktyki można również zastosować itraconazol lub amfoterycynę B. <b>Komentarz analityka:</b> Wytyczne nie wymieniają worykonazolu w ramach profilaktyki u pacjentów z HIV, narażonych na wystąpienie infekcji grzybiczej. <i>Metodyka:</i> panel ekspertów <i>Źródło finansowania:</i> brak danych</p> <p><b>Poziom dowodów:</b> brak danych <b>Stopień rekomendacji:</b> brak danych</p>
<p><b>WHO 2018</b></p>	<p><b>Wytyczne dotyczące diagnostyki, profilaktyki oraz leczenia dzieci, młodzieży i dorosłych zakażonych HIV, u których istnieje podwyższone ryzyko wystąpienie chorób wywołanych przez grzyby z rodzaju <i>Cryptococcus</i>.</b></p> <p>W ramach <u>profilaktyki pierwotnej</u> młodzieży i dorosłych, wytyczne rekomendują zastosowanie flukonazolu, gdy nie jest dostępny skryning a miano CD4 wynosi &lt;100 mm/cm<sup>3</sup> (silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości). Flukonazol w ramach profilaktyki pierwotnej może być też rozważony, gdy miano CD4 jest wyższe i wynosi &lt;200 mm/cm<sup>3</sup> (warunkowa rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości).</p> <p>Ze względu na niski poziom częstotliwości występowania danej jednostki chorobowej u dzieci z HIV, nie zaleca się stosowania leków profilaktycznie.</p> <p>Wytyczne zalecają stosowanie flukonazolu u dorosłych, młodzieży i dzieci w ramach <u>profilaktyki wtórnej</u> (silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości)</p> <p><b>Komentarz analityka:</b> Wytyczne nie wymieniają worykonazolu jako możliwości zastosowania podczas profilaktyki przeciwgrzybiczej. <i>Metodyka:</i> metodyka zgodna z GRADE <i>Źródło finansowania:</i> United States President's Emergency Plan for AIDS Relief-the United States Centers for Disease Control and Prevention cooperative agreement, the United States Agency for International Development.</p> <p><b>Poziom dowodów:</b> brak danych <b>Stopień rekomendacji:</b> brak danych</p>



## 2. Wskazanie dowodów naukowych

### 2.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Agencja przeprowadziła aktualizację przeglądu przeprowadzonego w 2016 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania worykonazolu w „profilaktyce inwazyjnych zakażeń grzybiczych w pacjentów wysokiego ryzyka z zespołami przebiegającymi z niedoborami odporności”. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 18.12.2018 r. w bazach informacji medycznych: Medline (via PubMed), Embase (via Ovid) i the Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 08.02.2016 r. (baza Medline), 2016 r. (baza Embase) lub styczeń 2016 r. (baza Cochrane) tj. wyszukiwano badań opublikowanych po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w raporcie BOR.434.2.2016

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

**Populacja:** pacjenci wysokiego ryzyka wystąpienia inwazyjnych zakażeń grzybiczych z zespołami przebiegającymi z niedoborami odporności.

**Interwencja:** worykonazol podawany w ramach profilaktyki.

**Komparator:** nie ograniczono.

**Punkty końcowe:** dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania worykonazolu w analizowanej populacji pacjentów.

**Typ badań:** w pierwszej kolejności włączano najnowsze badania o najwyższym stopniu referencyjności tj. przeglądy systematyczne RCT (z/bez metaanalizy). W przypadku nieodnalezienia przeglądów systematycznych włączano kolejno badania eksperymentalne lub obserwacyjne z grupą kontrolną. Wykluczano badania typu opis przypadku lub seria przypadków, nieukończone trwające badania kliniczne, dla których nie były dostępne wyniki oraz badania w fazie przedklinicznej.

**Inne:** publikacje w języku angielskim i polskim, dostępne w postaci pełnego tekstu. Wykluczano postery i abstrakty konferencyjne oraz odnalezione rekordy, dla których nie było dostępnego abstraktu.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania (patrz *Załącznik 5.2.1.*) odnaleziono 174 abstrakty.

### 2.2. Opis badań włączonych do analizy

#### 2.2.1. Przeglądy systematyczne

Wyniki przeglądu *Rosanova 2018* wskazują, że worykonazol stosowany profilaktyce zakażeń grzybiczych u pacjentów hematologiczno-onkologicznych był równie skuteczny i bezpieczny w porównaniu do innych zastosowanych leków lub placebo. Według autorów przeglądu worykonazol prawdopodobnie wykazuje większą skuteczność w profilaktyce niż w leczeniu zakażeń grzybiczych. Należy mieć na uwadze niewielką liczebność populacji pacjentów biorących udział w badaniach włączonych do przeglądu.

Tabela 2. Opublikowane przeglądy systematyczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo worykonazolu w profilaktyce zakażeń grzybiczych

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p><b>Rosanova 2017</b></p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesu</p>	<p><b>Cel:</b> Ocena skuteczności i bezpieczeństwa worykonazolu w porównaniu z innymi lekami przeciwgrzybiczymi w profilaktyce oraz leczeniu inwazyjnych zakażeń grzybiczych u pacjentów hematologiczno-onkologicznych.</p> <p><b>Synteza wyników:</b> ilościowa</p> <p><b>Przeszukane bazy:</b> Medline (01.01.1959 r.-30.06.2016 r.)</p>	<p><b>Populacja:</b> pacjenci hematologiczno-onkologiczni z możliwymi, udowodnionymi lub prawdopodobnymi zakażeniami grzybiczymi lub z wysokim ryzykiem inwazyjnego zakażenia grzybiczego.</p> <p><b>Interwencja:</b> worykonazol</p> <p><b>Komparator:</b> inny lek przeciwgrzybiczy, placebo</p> <p><b>Punkty końcowe m.in.:</b> skuteczność profilaktyki lub leczenia (zgodnie z definicją skuteczności określoną w każdym badaniu) oraz bezpieczeństwo (ciężkie zdarzenie niepożądane)</p> <p><b>Metodyka badań:</b> badania RCT z zaślepieniem, włączano też badania <i>open-label</i>, z oceną jakości w skali Jadad <math>\geq 2</math> pkt</p>	<p><b>Włączone badania:</b> do przeglądu włączono 7 badań RCT, jednakże tylko 3 dotyczyły stosowania worykonazolu w profilaktyce zakażeń grzybiczych we wskazaniach pozarejestacyjnych (<i>off-label</i>), tj. w chemioterapii indukcyjnej u osób z ostrą białaczką limfoblastyczną, ostrą białaczką mieloblastyczną lub wysokim ryzykiem zespołu mieloproliferacyjnego.</p> <p><b>Badanie Mandhaniya 2011:</b> dotyczyło porównania skuteczności i bezpieczeństwa amfoterycyny B oraz worykonazolu w profilaktyce przeciwgrzybiczej u pacjentów pediatrycznych z ostrą białaczką limfoblastyczną lub ostrą białaczką mieloblastyczną. W badaniu wzięło udział 100 pacjentów pediatrycznych w wieku <math>\leq 15</math> lat. Spośród wybranej grupy 50 osób otrzymywało worykonazol zaś pozostałe 50 osób amfoterycynę B.</p> <p><b>Badanie Vehreschild 2007:</b> dotyczyło porównania skuteczności i bezpieczeństwa worykonazolu z placebo w profilaktyce wystąpienia nacieków płucnych podczas chemioterapii indukcyjnej u pacjentów z ostrą białaczką mieloblastyczną. W badaniu wzięło udział 25 pacjentów w wieku 18 lat lub powyżej, z czego 10 badanych otrzymało worykonazol a 15 osób placebo.</p> <p><b>Badanie Mattiuzzi 2011:</b> dotyczyło porównania skuteczności i bezpieczeństwa podania dożylnego worykonazolu z podaniem dożylnym itraconazolu w profilaktyce przeciwgrzybiczej u pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną lub z wysokim ryzykiem zespołu mieloproliferacyjnego otrzymujących chemioterapię indukcyjną lub ratunkową. Do badania włączono 123 pacjentów w wieku 18 lat lub powyżej. 71 osób otrzymało worykonazol, zaś 52 itraconazol</p> <p><b>Skuteczność i bezpieczeństwo:</b></p> <p><b>Badanie Mandhaniya 2011:</b> stwierdzono, że skuteczność worykonazolu podawanego w profilaktyce była porównywalna z amfoterycyną B. U 72 % osób otrzymujących worykonazol nie wystąpiło zakażenie grzybicze, zaś w grupie kontrolnej nie wystąpiło ono u 66% osób (RR=1,09 [95%CI: 0,83; 1,42] – różnica nieistotna statystycznie).</p> <p><b>Badanie Vehreschild 2007:</b> podczas stosowania worykonazolu u żadnego z pacjentów nie pojawiło się zakażenie grzybicze, zaś u osób, którym podawane było placebo tylko 67% osób uniknęło zakażenia (RR=1,5 [95%CI: 1,05; 2,14] – różnica istotna statystycznie).</p> <p><b>Badanie Mattiuzzi 2011:</b> stosowanie worykonazolu było skuteczne w 100 % - u żadnego z badanych pacjentów nie wystąpiło zakażenie grzybicze. Porównywalną efektywność miał również drugi lek - itraconazol, ponieważ 96% osób uniknęło zakażenia (RR=1,04 [95%CI: 0,98; 1,09] – różnica nieistotna statystycznie).</p> <p><b>Wnioski autorów przeglądu – worykonazol był równie skuteczny i bezpieczny w profilaktyce jak i leczeniu w porównaniu do innych zastosowanych leków lub placebo. Jednakże prawdopodobnie wykazuje większą skuteczność w profilaktyce niż w leczeniu zakażeń grzybiczych.</b></p>

## 2.2.2. Badania pierwotne

Do raportu włączono jedno badanie pierwotne – *Liu 2015*. Jest to publikacja pochodząca z badania CAESAR – prospektywnego, obserwacyjnego, wieloośrodkowego badania przeprowadzonego w Chinach wśród pacjentów z inwazyjnymi zakażeniami grzybiczymi i z różnymi nowotworami hematologicznymi, którzy otrzymywali chemioterapię dożylnie.

Do analizy włączono 395 pacjentów, niezależnie od wieku, ze szpiczakiem mnogim, którzy byli hospitalizowani z powodu otrzymywania dożylniej chemioterapii (łącznie 443 kursy) w okresie styczeń 2011-sierpień 2011.

Tylko w przypadku 38/443 kursów chemioterapii stosowano profilaktykę przeciwgrzybiczą (36 kursów w ramach profilaktyki pierwotnej i 2 kursy jako profilaktyka wtórna). Mediana czasu trwania profilaktyki wyniosła 9,5 dnia (zakres: 2-36). 15 kursów profilaktyki zostało podanych doustnie, 22 dożylnie, a 1 kurs – zarówno doustnie jak i dożylnie.

Na 36 kursów profilaktyki przeciwgrzybiczej – w 31 podawano triazole (w tym 9 kursów worykonazolu), 1 kurs – amfoterycyny B, 4 kursy – echinokandyny.

W 2 kursach profilaktyki wtórnej podawano: flukonazol i worykonazol.

### 2.2.2.1. Wyniki analizy skuteczności

W 2 przypadkach na 36 kursów profilaktyki pierwotnej (tj. w 5,6%) rozwinęło się inwazyjne zakażenie grzybicze (b.d. czy były to przypadki worykonazolu).

W 2 przypadkach na 2 kursy profilaktyki wtórnej rozwinęło się inwazyjne zakażenie grzybicze (jeden przypadek worykonazolu).

W tabeli poniżej przedstawiono skuteczność profilaktyki przeciwgrzybiczej – autorzy badania wykazali, że w przypadkach kursów profilaktyki przeciwgrzybiczej (pierwotnej i wtórnej) istotnie statystycznie częściej ( $p=0,049$ ) dochodziło do wystąpienia inwazyjnego zakażenia grzybiczego, niż w przypadkach, gdzie nie stosowano profilaktyki. Autorzy tłumaczą to faktem, że osoby otrzymujące profilaktykę miały wyjściowo więcej czynników ryzyka rozwoju inwazyjnego zakażenia grzybiczego.

W 4 przypadkach na 38 kursów gdzie podawano profilaktykę i rozwinęło się inwazyjne zakażenie grzybicze dwie osoby przeszły w przeszłości inwazyjne zakażenie grzybicze (profilaktyka wtórna) i dlatego prawdopodobnie ryzyko rozwoju ponownego zakażenia było u tych osób znacznie wyższe niż u osób, które otrzymywały profilaktykę pierwotną.

Tab. 1 Charakterystyka pacjentów otrzymujących profilaktykę przeciwgrzybiczą w badaniu

Zastosowanie profilaktyki przeciwgrzybiczej	Liczba kursów chemioterapii (N=443)	Liczba przypadków z inwazyjnym zakażeniem grzybiczym (N=17)	Częstość inwazyjnych zakażeń grzybiczych
Tak	38	4	10,5*
Nie	405	13	3,2

\* $p=0,049$

### 2.2.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

W badaniu nie podano żadnych danych odnośnie do bezpieczeństwa stosowania worykonazolu.

## 2.3. Omówienie wyników badań oraz ograniczenia analizy klinicznej

Wyniki przeglądu *Rosanova 2018* wskazują, że worykonazolu stosowany profilaktyce zakażeń grzybiczych u pacjentów hematologiczno-onkologicznych był równie skuteczny i bezpieczny w porównaniu do innych zastosowanych leków lub placebo. Według autorów przeglądu worykonazol prawdopodobnie wykazuje większą skuteczność w profilaktyce niż w leczeniu zakażeń grzybiczych. Należy mieć na uwadze niewielką liczebność populacji pacjentów biorących udział w badaniach włączonych do przeglądu

W badaniu *Liu 2015*, przeprowadzonym wśród pacjentów z inwazyjnymi zakażeniami grzybiczymi i z różnymi nowotworami hematologicznymi, którzy otrzymywali chemioterapię dożylnie, podawano profilaktykę przeciwko inwazyjnym zakażeniom grzybiczym. Autorzy badania wykazali, że w przypadkach kursów profilaktyki przeciwgrzybiczej (pierwotnej i wtórnej) istotnie statystycznie częściej dochodziło do wystąpienia inwazyjnego zakażenia grzybiczego, niż w przypadkach, gdzie nie stosowano profilaktyki. Autorzy tłumaczą to faktem, że osoby otrzymujące profilaktykę miały wyjściowo więcej czynników ryzyka rozwoju inwazyjnego zakażenia grzybiczego. Należy zauważyć, iż nie jest znana skuteczność vorikonazolu, gdyż nie podano takich danych dla grupy profilaktyki pierwotnej. Ponadto nie jest jasne, czy osoby ze szpiczakiem mnogim otrzymujące chemioterapię kwalifikują się do ocenianej populacji tj. do osób z „zespołami przebiegającymi z niedoborami odporności”. W interpretacji wyników należy mieć też na uwadze niewielką liczebność populacji badanej.

### 3. Źródła

<b>BOR.434.2.2016</b>	Worykonazol- profilaktyka inwazyjnych zakażeń grzybiczych u pacjentów wysokiego ryzyka z zespołami przebiegającymi z niedoborami odporności, Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie wydania z urzędu decyzji o objęciu refundacją leku przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, nr: BOR.434.2.2016, styczeń 2016
<b>ESCMID -ECMM-ERS 2017</b>	Ullmann A.J et al.: Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline, Clinical Microbiology and Infection 24 (2018) e1ee38, <a href="https://doi.org/10.1016/j.cmi.2018.01.002">https://doi.org/10.1016/j.cmi.2018.01.002</a>
<b>Liu 2015</b>	Liu J et al. : Epidemiology and treatment of invasive fungal diseases in patients with multiple myeloma: findings from a multicenter prospective study from China, Tumor Biol. DOI 10.1007/s13277-015-4441-8
<b>Obwieszczenie MZ</b>	Załącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 2018-10-26 (poz.105). Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 2018-11-01
<b>PTN AIDS 2018</b>	Horban A et al.: Zasady opieki nad osobami zakażonymi HIV, Polskie Towarzystwo Naukowe AIDS, <a href="http://www.ptnaids.pl/images/rekomendacje_ptn_aids_2018.pdf">http://www.ptnaids.pl/images/rekomendacje_ptn_aids_2018.pdf</a> (03.01.2019 r. )
<b>Rosanova 2017</b>	Rosanova et al.: Efficacy and safety of voriconazole in immunocompromised patients: systematic review and meta-analysis, Infectious Diseases, DOI: 10.1080/23744235.2017.1418531
<b>Szczeklik 2017</b>	Roliński J et al: Niedobory odporności [W:] Interna Szczeklika, Kraków 2017 r., wyd. Medycyna Praktyczna, str. 1848-1855
<b>WHO 2018</b>	Chetchotisakd P et al.: The diagnosis, prevention and management of cryptococcal disease in hiv-infected adults, adolescents and children, <a href="http://www.who.int/iris/handle/10665/260399">http://www.who.int/iris/handle/10665/260399</a> (03.01.2019 r.)
<b>Strony internetowe</b>	
<a href="http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/(X(1)S(xcajwkyensue4juyin0z4srp))/ProduktSzczegoly.aspx?id=29841">http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/(X(1)S(xcajwkyensue4juyin0z4srp))/ProduktSzczegoly.aspx?id=29841</a> (data dostępu: 17.12.2018 r.)	
<a href="https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/voriconazole-accord-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/voriconazole-accord-epar-product-information_pl.pdf</a> (data dostępu: 17.12.2018 r.)	
<a href="http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/(X(1)S(xcajwkyensue4juyin0z4srp))/ProduktSzczegoly.aspx?id=35215">http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/(X(1)S(xcajwkyensue4juyin0z4srp))/ProduktSzczegoly.aspx?id=35215</a> (data dostępu: 17.12.2018 r.)	
<a href="http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/(X(1)S(xcajwkyensue4juyin0z4srp))/ProduktSzczegoly.aspx?id=34489">http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/(X(1)S(xcajwkyensue4juyin0z4srp))/ProduktSzczegoly.aspx?id=34489</a> (data dostępu: 17.12.2018 r.)	
<a href="http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/(X(1)S(xcajwkyensue4juyin0z4srp))/ProduktSzczegoly.aspx?id=32645">http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/(X(1)S(xcajwkyensue4juyin0z4srp))/ProduktSzczegoly.aspx?id=32645</a> (data dostępu: 17.12.2018 r.)	
<a href="http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/(X(1)S(xcajwkyensue4juyin0z4srp))/ProduktSzczegoly.aspx?id=30294">http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/(X(1)S(xcajwkyensue4juyin0z4srp))/ProduktSzczegoly.aspx?id=30294</a> (data dostępu: 17.12.2018 r.)	
<a href="http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/(X(1)S(xcajwkyensue4juyin0z4srp))/ProduktSzczegoly.aspx?id=30602">http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/(X(1)S(xcajwkyensue4juyin0z4srp))/ProduktSzczegoly.aspx?id=30602</a> (data dostępu: 17.12.2018 r.)	
<a href="http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/(X(1)S(xcajwkyensue4juyin0z4srp))/ProduktSzczegoly.aspx?id=30562">http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/(X(1)S(xcajwkyensue4juyin0z4srp))/ProduktSzczegoly.aspx?id=30562</a> (data dostępu: 17.12.2018 r.)	
<a href="http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/(X(1)S(xcajwkyensue4juyin0z4srp))/ProduktSzczegoly.aspx?id=33503">http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/(X(1)S(xcajwkyensue4juyin0z4srp))/ProduktSzczegoly.aspx?id=33503</a> (data dostępu: 17.12.2018 r.)	
<a href="https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.15.17">https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.15.17</a> . (dostęp: 21.12.2018 r.)	

## 4. Załączniki

### 4.1. Wykaz leków zawierających ocenianą substancję czynną finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania

Tabela 3. Produkty lecznicze zawierające ocenianą substancję czynną refundowane w ocenianym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
<b>Voriconazolum</b>								
<b>Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją: profilaktyka inwazyjnych zakażeń grzybiczych u pacjentów wysokiego ryzyka z zespołami przebiegającymi z niedoborami odporności</b>								
Voriconazol Polpharma, tabl. powł., 200 mg	20 szt.	5909991063177	135,79	142,58	157,95	157,95	ryczałt	3,20
Voriconazole Accord, tabl. powł., 200 mg	10 szt.	5909991095826	69,77	73,26	84,63	84,00	ryczałt	3,83
Voriconazole Accord, tabl. powł., 200 mg	20 szt.	5909991095840	147,53	154,91	170,29	168,00	ryczałt	5,49
Voriconazole Accord, tabl. powł., 50 mg	20 szt.	5909991095741	32,72	34,36	42,00	42,00	ryczałt	3,20
Voriconazole Actavis, tabl. powł., 200 mg	20 szt.	5909991248437	147,53	154,91	170,29	168,00	ryczałt	5,49
Voriconazole Genoptim, tabl. powł., 200 mg	20 szt.	5909991278977	437,40	459,27	474,64	168,00	ryczałt	309,84
Voriconazole Mylan, tabl. powł., 200 mg	20 szt.	5909991191917	130,90	137,45	152,82	152,82	ryczałt	3,20
Voriconazole Sandoz, tabl. powł., 200 mg	28 szt.	5909991082192	211,23	221,79	239,10	235,20	ryczałt	7,10
Voriconazole Teva, tabl. powł., 200 mg	20 szt.	5909991094355	204,12	214,33	229,70	168,00	ryczałt	64,90
Voriconazole Teva, tabl. powł., 50 mg	20 szt.	5909991094126	75,60	79,38	87,03	42,00	ryczałt	48,23
Voriconazole Zentiva, tabletki powlekane, 200 mg	20 tabl.	5909991223489	140,40	147,42	162,79	162,79	ryczałt	3,20

Skróty: UCZ – urzędowa cena zbytu, CHB – cena hurtowa brutto, CD – cena detaliczna, WLF – Wysokość limitu finansowania, PO – poziom odpłatności, WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

### 4.2. Strategia wyszukiwania publikacji

Tab. 2: Strategia wyszukiwania badań dla worykonazolu w dniu 18.12.2018 r. w bazie The Cochrane Library

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Voriconazole] explode all trees	159
#2	(voriconazol*) (Word variations have been searched)	358
#3	(Vfend) (Word variations have been searched)	5
#4	#1 OR #2 OR #3	358
#5	MeSH descriptor: [Immunologic Deficiency Syndromes] explode all trees	11118
#6	(Immunologic Deficiency Syndrom* OR Deficiency Syndrom* OR Immunologic Deficienc* OR Immuno\$Deficiency OR Immuno\$Deficiencies OR Immune\$Deficiency OR Immune\$Deficiencies) (Word variations have been searched)	5795

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#7	#5 OR #6	14549
#8	#4 and #7 with Cochrane Library publication date Between Jan 2016 and Dec 2018	3

**Tab. 3: Strategia wyszukiwania badań dla worykonazolu w dniu 18.12.2018 r. w bazie Medline (via PubMed)**

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#13	Search (((("Voriconazole"[Mesh]) OR Voriconazol*) OR Vfend)) AND (("Immunologic Deficiency Syndromes"[Mesh]) OR (immunologic deficiency Syndrom* OR immunological Deficienc* OR deficiency Syndrom* OR immunologic Deficienc* OR antibody Deficienc* OR immunol \$deficiency OR immunol \$deficiencies OR immune\$deficiency OR immune\$deficiencies)) Filters: Publication date from 2016/02/08 to 2018/12/31	27
#12	Search (((("Voriconazole"[Mesh]) OR Voriconazol*) OR Vfend)) AND (("Immunologic Deficiency Syndromes"[Mesh]) OR (immunologic deficiency Syndrom* OR immunological Deficienc* OR deficiency Syndrom* OR immunologic Deficienc* OR antibody Deficienc* OR immunol \$deficiency OR immunol \$deficiencies OR immune\$deficiency OR immune\$deficiencies))	189
#11	Search ("Immunologic Deficiency Syndromes"[Mesh]) OR (immunologic deficiency Syndrom* OR immunological Deficienc* OR deficiency Syndrom* OR immunologic Deficienc* OR antibody Deficienc* OR immunol \$deficiency OR immunol \$deficiencies OR immune\$deficiency OR immune\$deficiencies)	344896
#10	Search immunologic deficiency Syndrom* OR immunological Deficienc* OR deficiency Syndrom* OR immunologic Deficienc* OR antibody Deficienc* OR immunol \$deficiency OR immunol \$deficiencies OR immune\$deficiency OR immune\$deficiencies	344896
#8	Search "Immunologic Deficiency Syndromes"[Mesh]	309767
#5	Search (("Voriconazole"[Mesh]) OR Voriconazol*) OR Vfend	5954
#4	Search Vfend	5937
#3	Search Voriconazol*	5954
#2	Search "Voriconazole"[Mesh]	3189

**Tab. 4: Strategia wyszukiwania badań dla worykonazolu w dniu 18.12.2018 r. w bazie Embase (via Ovid)**

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp voriconazole/	17220
2	(voriconazol* or Vfend).af.	17781
3	1 or 2	17781
4	exp immune deficiency/	251712
5	(deficiency,immune or immune defect or Immun\$ deficiency disease or Immun\$ deficiency syndrome or immune deficit or immune depression or immune incompetence or immune response depression or immunity deficiency or immune deficiency or immunodeficiency disease or immunodeficiency syndrome or immunodepression or Immunologic* deficiency or immunosuppression or Immunodeficienc*).af.	611112
6	4 or 5	662859
7	prophylaxis/	88878
8	(prophyla* or prevent* or protect*).af.	3403695
9	primary prevention/	34938
10	7 or 8 or 9	3403695
11	3 and 6 and 10	1259



Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
12	limit 11 to ((article-in-press status or embase status or in-process status) and (english or polish) and yr="2016 -Current")	148
13	remove duplicates from 12	144

### 4.3. Zestawienie wskazań zarejestrowanych

Tabela 7. Zestawienie zarejestrowanych wskazań ocenianych produktów leczniczych

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Wskazania rejestracyjne wg Charakterystyk Produktów Leczniczych	Źródło (data dostępu: 17.12.2018 r.)
Voriconazolum	Voriconazol Polpharma, tabl. powł., 200 mg	20 szt.	5909991063177	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Leczeniu inwazyjnej aspergilozy.</li> <li>- Leczeniu kandydemii u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii.</li> <li>- Leczeniu ciężkich, opornych na flukonazol zakażeń inwazyjnych Candida (w tym C. krusei).</li> <li>- Leczeniu ciężkich zakażeń grzybiczych wywołanych przez Scedosporium spp. i Fusarium spp.</li> <li>- Produkt Voriconazol Polpharma należy stosować przede wszystkim u pacjentów z postępującymi, mogącymi zagrażać życiu zakażeniami.</li> <li>- Profilaktyce inwazyjnych zakażeń grzybiczych u pacjentów wysokiego ryzyka po allogenicznym przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych (HSCT, ang. Hematopoietic Stem Cell Transplantation).</li> </ul>	<a href="http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/(X(1)S(xcawkyensue4juyin0z4srp))/ProduktSzczegoly.aspx?id=29841">http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/(X(1)S(xcawkyensue4juyin0z4srp))/ProduktSzczegoly.aspx?id=29841</a>
Voriconazolum	Voriconazole Accord, tabl. powł., 200 mg	10 szt.	5909991095826	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Leczeniu inwazyjnej aspergilozy.</li> <li>- Leczeniu kandydemii u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii.</li> </ul>	<a href="https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/voriconazole-accord-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/voriconazole-accord-epar-product-information_pl.pdf</a>
Voriconazolum	Voriconazole Accord, tabl. powł., 200 mg	20 szt.	5909991095840	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Leczeniu ciężkich, opornych na flukonazol zakażeń inwazyjnych Candida (w tym C. krusei).</li> <li>- Leczeniu ciężkich zakażeń grzybiczych - wywołanych przez Scedosporium spp. i Fusarium spp.</li> </ul>	
Voriconazolum	Voriconazole Accord, tabl. powł., 50 mg	20 szt.	5909991095741	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Voriconazole Accord należy stosować przede wszystkim u pacjentów z postępującymi, mogącymi zagrażać życiu zakażeniami.</li> <li>- Profilaktyce inwazyjnych zakażeń grzybiczych u pacjentów wysokiego ryzyka po allogenicznym przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych (HSCT, ang. Hematopoietic Stem Cell Transplantation).</li> </ul>	
Voriconazolum	Voriconazole Actavis, tabl. powł., 200 mg	20 szt.	5909991248437	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Leczenie inwazyjnej aspergilozy</li> <li>- Leczenie kandydemii u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii</li> <li>- Leczenie ciężkich, opornych na flukonazol zakażeń inwazyjnych grzybami z rodzaju Candida (w tym C. krusei)</li> <li>- Leczenia ciężkich zakażeń grzybiczych wywołanych przez szczepy Scedosporium spp. i Fusarium spp.</li> </ul>	<a href="http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/(X(1)S(xcawkyensue4juyin0z4srp))/ProduktSzczegoly.aspx?id=35215">http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/(X(1)S(xcawkyensue4juyin0z4srp))/ProduktSzczegoly.aspx?id=35215</a>



Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Wskazania rejestracyjne wg Charakterystyk Produktów Leczniczych	Źródło (data dostępu: 17.12.2018 r.)
Voriconazolum	Voriconazole Genoptim, tabl. powl., 200 mg	20 szt.	5909991278977	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Leczeniu inwazyjnej aspergilozy.</li> <li>- Leczeniu kandydemii u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii.</li> <li>- Leczeniu ciężkich, opornych na flukonazol zakażeń inwazyjnych Candida (w tym C. krusei).</li> <li>- Leczeniu ciężkich zakażeń grzybiczych wywołanych przez Scedosporium spp. i Fusarium spp.</li> <li>- Voriconazole Genoptim należy stosować przede wszystkim u pacjentów z postępującymi, mogącymi zagrażać życiu zakażeniami.</li> <li>- Profilaktyce inwazyjnych zakażeń grzybiczych u pacjentów wysokiego ryzyka po allogenicznym przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych (HSCT, ang. Hematopoietic stem cell transplantation).</li> </ul>	<a href="http://pub.rejestry medyczne.csioz.gov.pl/(X(1)S(xcajwkyensue4juyin0z4srp))/ProduktSzczegoly.aspx?id=34489">http://pub.rejestry medyczne.csioz.gov.pl/(X(1)S(xcajwkyensue4juyin0z4srp))/ProduktSzczegoly.aspx?id=34489</a>
Voriconazolum	Voriconazole Mylan, tabl. powl., 200 mg	20 szt.	5909991191917	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Leczeniu inwazyjnej aspergilozy.</li> <li>- Leczeniu kandydemii u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii.</li> <li>- Leczeniu ciężkich, opornych na flukonazol zakażeń inwazyjnych Candida (w tym C. krusei).</li> <li>- Leczeniu ciężkich zakażeń grzybiczych wywołanych przez Scedosporium spp. i Fusarium spp.</li> <li>- Voriconazole Mylan należy stosować przede wszystkim u pacjentów z postępującymi, mogącymi zagrażać życiu zakażeniami.</li> <li>- Profilaktyce inwazyjnych zakażeń grzybiczych u pacjentów wysokiego ryzyka po allogenicznym przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych (HSCT, ang. Hematopoietic Stem Cell Transplantation).</li> </ul>	<a href="http://pub.rejestry medyczne.csioz.gov.pl/(X(1)S(xcajwkyensue4juyin0z4srp))/ProduktSzczegoly.aspx?id=32645">http://pub.rejestry medyczne.csioz.gov.pl/(X(1)S(xcajwkyensue4juyin0z4srp))/ProduktSzczegoly.aspx?id=32645</a>
Voriconazolum	Voriconazole Sandoz, tabl. powl., 200 mg	28 szt.	5909991082192	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Inwazyjna aspergiloza.</li> <li>- Kandydemia u pacjentów bez neutropenii.</li> <li>- Ciężkie, oporne na flukonazol zakażenia inwazyjne wywołane przez Candida (w tym C. krusei).</li> <li>- Ciężkie zakażenia grzybicze wywołane przez Scedosporium spp. i Fusarium spp.</li> <li>- Voriconazole Sandoz należy stosować przede wszystkim u pacjentów z zakażeniami postępującymi, mogącymi zagrażać życiu.</li> <li>- Profilaktyka inwazyjnych zakażeń grzybiczych u pacjentów wysokiego ryzyka po allogenicznym przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych (ang. Hematopoietic Stem Cell Transplantation, HSCT).</li> </ul>	<a href="http://pub.rejestry medyczne.csioz.gov.pl/(X(1)S(xcajwkyensue4juyin0z4srp))/ProduktSzczegoly.aspx?id=30294">http://pub.rejestry medyczne.csioz.gov.pl/(X(1)S(xcajwkyensue4juyin0z4srp))/ProduktSzczegoly.aspx?id=30294</a>
Voriconazolum	Voriconazole Teva, tabl. powl., 200 mg	20 szt.	5909991094355	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Inwazyjna aspergiloza.</li> <li>- Kandydemia u pacjentów bez neutropenii.</li> <li>- Ciężkie, oporne na flukonazol zakażenia inwazyjne wywołane przez Candida (w tym C. krusei).</li> </ul>	<a href="http://pub.rejestry medyczne.csioz.gov.pl/(X(1)S(xcajwkyensue4juyin0z4srp))/ProduktSzczegoly.aspx?id=30602">http://pub.rejestry medyczne.csioz.gov.pl/(X(1)S(xcajwkyensue4juyin0z4srp))/ProduktSzczegoly.aspx?id=30602</a>

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Wskazania rejestracyjne wg Charakterystyk Produktów Leczniczych	Źródło (data dostępu: 17.12.2018 r.)
Voriconazolum	Voriconazole Teva, tabl. powl., 50 mg	20 szt.	5909991094126	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ciężkie zakażenia grzybicze wywołane przez <i>Scedosporium</i> spp. i <i>Fusarium</i> spp.</li> <li>- Voriconazole Teva należy stosować przede wszystkim u pacjentów z zakażeniami postępującymi, mogącymi zagrażać życiu.</li> <li>- Profilaktyce inwazyjnych zakażeń grzybiczych u pacjentów wysokiego ryzyka po allogenicznym przeszczepieniu macierzystych komórek wiotwórczych (HSCT, ang. Hematopoietic Stem Cell Transplantation).</li> </ul>	<a href="http://pub.rejestry.medyczne.csioz.gov.pl/(X(1)S(xcajwkyensue4juyin0z4srp))/ProduktSzczegoly.aspx?id=30562">http://pub.rejestry.medyczne.csioz.gov.pl/(X(1)S(xcajwkyensue4juyin0z4srp))/ProduktSzczegoly.aspx?id=30562</a>
Voriconazolum	Voriconazole Zentiva, tabletki powlekane, 200 mg	20 tabl.	5909991223489	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Leczeniu inwazyjnej aspergilozy.</li> <li>- Leczeniu kandydemii u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii.</li> <li>- Leczeniu ciężkich, opornych na flukonazol - zakażeń inwazyjnych <i>Candida</i> (w tym <i>C. krusei</i>).</li> <li>- Leczeniu ciężkich zakażeń grzybiczych wywołanych przez <i>Scedosporium</i> spp. i <i>Fusarium</i> spp.</li> <li>- Voriconazole Zentiva należy stosować przede wszystkim u pacjentów z postępującymi, mogącymi zagrażać życiu zakażeniami.</li> <li>- Zapobieganie inwazyjnym zakażeniom grzybiczym u pacjentów wysokiego ryzyka po allogenicznym przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych (HSCT, ang. Hematopoietic Stem Cell Transplantation).</li> </ul>	<a href="http://pub.rejestry.medyczne.csioz.gov.pl/(X(1)S(xcajwkyensue4juyin0z4srp))/ProduktSzczegoly.aspx?id=33503">http://pub.rejestry.medyczne.csioz.gov.pl/(X(1)S(xcajwkyensue4juyin0z4srp))/ProduktSzczegoly.aspx?id=33503</a>