



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Biuro Obsługi Rady Przejrzystości i Rady ds. Taryfikacji

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

Data ukończenia: luty 2016

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
GvHD	(ang. Graft versus host disease), choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
IFI	(ang. Invasive fungal infection) inwazyjne zakażenie grzybicze
MDS	(ang. Myelodysplastic syndrome) zespoły mielodysplastyczne (mielodysplazja szpiku)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581, z późn. zm.)

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	2
Spis treści	3
1. Informacje o wniosku	4
2. Przedmiot i historia zlecenia	5
3. Problem decyzyjny	5
3.1. Technologia wnioskowana	6
3.1.1. Informacje podstawowe	6
3.1.2. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	8
3.2. Problem zdrowotny.....	9
3.3. Technologie alternatywne	9
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	9
3.5. Refundowane technologie medyczne	10
4. Analiza kliniczna	10
4.1. Metodologia analizy klinicznej.....	10
4.2. Analiza skuteczności	12
4.3. Bezpieczeństwo	12
4.4. Ograniczenia	16
5. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce.....	16
6. Analiza ekonomiczna	17
7. Analiza wpływu na budżet	17
8. Kluczowe informacje i wnioski	18
9. Źródła.....	19
10. Załączniki.....	20

1. Informacje o wniosku

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (RR-MM-DD) i znak pisma zlecającego

2016-02-05
PLA.4600.73.2016.DJ

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Worykonazol (voriconazolium) – profilaktyka inwazyjnych zakażeń grzybiczych u pacjentów wysokiego ryzyka z zespołami przebiegającymi z niedoborami odporności

Typ zlecenia: Zlecenie na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 poz. 345) w związku z art. 31 n pkt 5 oraz 31s ust. 6 pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 581)

Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia)

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Oceniana technologia medyczna:

Nazwa substancji	Nazwa handlowa leku, postać i dawka leku	zawartość opakowania	Kod EAN
Voriconazolium	VFEND, tabl. powł., 200 mg	20 szt.	5909990991235

Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:

Nazwa	Podmiot odpowiedzialny
VFEND 200 mg	Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, Wielka Brytania

2. Przedmiot i historia zlecenia

Pismem z dnia 05.02.2016, znak PLA.4600.73.2016.DJ (data wpływu do AOTMiT 05.02.2016), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie opinii Rady Przejrzystości w sprawie wydania z urzędu decyzji o objęciu refundacją leku w kategorii dostępności refundacyjnej: lek dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń, przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla leku zawierającego substancję czynną worykonazol (voriconazol) w następującym wskazaniu pozarejestracyjnym: profilaktyka inwazyjnych zakażeń grzybiczych u pacjentów wysokiego ryzyka z zespołami przebiegającymi z niedoborami odporności.

Tryb zlecenia: Zlecenie na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 poz. 345) w związku z art. 31 n pkt 5 oraz 31s ust. 6 pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 581)

Dodatkowe informacje:

Raport ten stanowi uzupełnienie raportu z listopada 2015 r. AOTMiT-BOR-434-17/2015 dotyczącego tej samej substancji czynnej w tym samym wskazaniu i powinien być razem z nim czytany.

Ze względu na pilny charakter zlecenia, nie wystąpiono z prośbami o opinie do ekspertów klinicznych w przedmiotowej sprawie.

3. Problem decyzyjny

Zlecenie MZ dotyczy przygotowania opinii Rady Przejrzystości w sprawie wydania z urzędu decyzji o objęciu refundacją leku w kategorii dostępności refundacyjnej: lek dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń, przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla leku zawierającego substancję czynną worykonazol w następującym wskazaniu pozarejestracyjnym: profilaktyka inwazyjnych zakażeń grzybiczych u pacjentów wysokiego ryzyka z zespołami przebiegającymi z niedoborami odporności. Szczegółowe zestawienie produktów objętych zleceniem MZ przedstawia poniższa tabela:

Tabela 1. Produkty lecznicze objęte zleceniem MZ (PLA.4600.442.2015.1.DJ).

Nazwa substancji	Nazwa handlowa leku, postać i dawka leku	zawartość opakowania	Kod EAN
Voriconazolium	VFEND, tabl. powł., 200 mg	20 szt.	5909990991235

Powyższy produkt nie jest obecnie refundowany we wskazaniach innych niż ujęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

UWAGI: Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego. produkt VFEND (tabl. powł., 200 mg) zarejestrowany jest w:

- Leczeniu inwazyjnej aspergilozy.
- Leczeniu kandydemii u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii.
- Leczeniu ciężkich, opornych na flukonazol zakażeń inwazyjnych *Candida* (w tym *C. krusei*).
- Leczeniu ciężkich zakażeń grzybiczych wywołanych przez *Scedosporium* spp. i *Fusarium* spp.
- VFEND należy stosować przede wszystkim u pacjentów z postępującymi, mogącymi zagrażać życiu zakażeniami.
- Profilaktyce inwazyjnych zakażeń grzybiczych u pacjentów wysokiego ryzyka po allogenicznym przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych (HSCT, ang. *Hematopoietic Stem Cell Transplantation*).

Na stronie EMA odnaleziono informację, że dla produktu VFEND (voriconazol)¹ w dniu 22 maja 2014 r. EMA wydała pozytywną decyzję o rozszerzeniu zakresu wskazań o profilaktykę po przeszczepie komórek macierzystych² na podstawie otwartego, nieporównawczego, wielośrodowego badania z udziałem dorosłych po allogenicznym przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych, z uprzednio potwierdzonym lub prawdopodobnym inwazyjnym zakażeniem grzybiczym, w którym zbadano działanie worykonazolu stosowanego w ramach profilaktyki wtórnej (ChPL VFEND i Marks 2011).

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ³, produkt VFEND (tabl. powł., 200 mg) objęty zleceniem MZ refundowany jest we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji (termin wejście w życie decyzji refundacyjnej: 01.01.2016 r.).

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące ocenianej interwencji na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego VFEND, tabl. powł., 200 mg.

Tabela 2. Charakterystyka ocenianej interwencji – worykonazol (ChPL VFEND).

Kategoria	Opis						
Substancja czynna	worykonazol						
Kod ATC	J02AC03						
Grupa farmakoterapeutyczna	Leki przeciwgrzybicze działające ogólnie – pochodna triazolu						
Postać farmaceutyczna	tabletki powlekane						
Droga podania	doustna						
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Worykonazol jest lekiem przeciwgrzybiczym z grupy triazoli. Podstawowy mechanizm działania worykonazolu polega na hamowaniu zależnej od cytochromu P450 demetylacji 14-alfa-lanosterolu, stanowiącej istotny etap biosyntezy ergosteroli u grzybów. Gromadzenie 14-alfa-metylosteroli jest skorelowane z postępującą utratą ergosteroli zawartych w błonie komórkowej grzybów i może odpowiadać za przeciwgrzybicze działanie worykonazolu. Wykazano, że działanie worykonazolu jest bardziej selektywne względem cytochromów P450 grzybów niż cytochromów P450 różnych ssaków.						
Zarejestrowane wskazania do stosowania	VFEND, lek przeciwgrzybiczy o szerokim spektrum działania z grupy triazoli jest wskazany do stosowania u pacjentów dorosłych i dzieci w wieku od 2 lat w: <ul style="list-style-type: none"> - Leczeniu inwazyjnej aspergilozy. - Leczeniu kandydemii u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii. - Leczeniu ciężkich, opornych na flukonazol zakażeń inwazyjnych <i>Candida</i> (w tym <i>C. krusei</i>). - Leczeniu ciężkich zakażeń grzybiczych wywołanych przez <i>Scedosporium</i> spp. i <i>Fusarium</i> spp. - VFEND należy stosować przede wszystkim u pacjentów z postępującymi, mogącymi zagrażać życiu zakażeniami. - Profilaktyce inwazyjnych zakażeń grzybiczych u pacjentów wysokiego ryzyka po allogenicznym przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych (HSCT, ang. <i>Hematopoietic Stem Cell Transplantation</i>). 						
Dawkowanie	Leczenie Dorośli Terapię należy rozpocząć podaniem w określonym schemacie dawki nasycającej, podawanej dożylnie lub doustnie, w celu osiągnięcia w pierwszym dniu leczenia stężeń leku w osoczu zbliżonych do wartości stężenia w stanie stacjonarnym. Ze względu na dużą biodostępność doustnej postaci leku (96%), możliwa jest zmiana pomiędzy dożylną a doustną drogą podania leku, gdy jest to klinicznie wskazane. Szczegółowe informacje o zalecanym dawkowaniu podane są w poniższej tabeli: <table border="1" style="width: 100%; margin-top: 5px;"> <thead> <tr> <th></th> <th>Dożylnie</th> <th>Doustnie</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="height: 20px;"></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		Dożylnie	Doustnie			
	Dożylnie	Doustnie					

¹ http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002669/human_med_001651.jsp&mid=WC0b01ac058001d124

² http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/human/000387/WC500167427.pdf

³ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych

Kategoria	Opis												
			Pacjenci o masie ciała 40 kg i większej*	Pacjenci o masie ciała poniżej 40 kg*									
	Dawka nasycająca (pierwsze 24 godziny)	6 mg/kg mc. co 12 godzin	400 mg co 12 godzin	200 mg co 12 godzin									
	Dawka podtrzymująca (po pierwszych 24 godzinach)	4 mg/kg mc. dwa razy na dobę	200 mg dwa razy na dobę	100 mg dwa razy na dobę									
<p>* Dotyczy również pacjentów w wieku 15 lat i starszych.</p>													
<p>Czas trwania leczenia Czas trwania leczenia powinien być uzależniony od odpowiedzi klinicznej i mikologicznej oraz być możliwie najkrótszy. W celu prowadzenia długotrwałego leczenia worykonazolem, przekraczającego 180 dni (6 miesięcy) należy przeprowadzić dokładną ocenę stosunku korzyści do ryzyka.</p>													
<p>Dostosowanie dawki (dorośli) Jeśli odpowiedź pacjenta na leczenie jest niewystarczająca, można zwiększyć doustną dawkę podtrzymującą do 300 mg dwa razy na dobę. U pacjentów o masie ciała poniżej 40 kg dawka doustna może być zwiększona do 150 mg dwa razy na dobę. Jeśli pacjent nie toleruje leczenia zwiększoną dawką, dawkę doustną należy zmniejszać stopniowo o 50 mg aż do osiągnięcia dawki podtrzymującej 200 mg dwa razy na dobę (lub 100 mg dwa razy na dobę u pacjentów o masie ciała poniżej 40 kg).</p>													
<p>Dzieci (w wieku od 2 do < 12 lat) i młodzież o małej masie ciała (w wieku od 12 do 14 lat o masie ciała <50 kg) Dawkowanie worykonazolu u młodzieży powinno być takie samo jak u dzieci, gdyż ich metabolizm jest bardziej podobny do metabolizmu dzieci niż dorosłych. Zalecany schemat dawkowania jest następujący:</p>													
<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="416 958 770 1003"></th> <th data-bbox="770 958 1043 1003">Dożylnie</th> <th data-bbox="1043 958 1460 1003">Doustnie</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="416 1003 770 1059">Dawka nasycająca (pierwsze 24 godziny)</td> <td data-bbox="770 1003 1043 1059">9 mg/kg mc. co 12 godzin</td> <td data-bbox="1043 1003 1460 1059">Niezalecane</td> </tr> <tr> <td data-bbox="416 1059 770 1131">Dawka podtrzymująca (po pierwszych 24 godzinach)</td> <td data-bbox="770 1059 1043 1131">8 mg/kg mc. dwa razy na dobę</td> <td data-bbox="1043 1059 1460 1131">9 mg/kg mc. dwa razy na dobę (maksymalna dawka 350 mg dwa razy na dobę)</td> </tr> </tbody> </table>						Dożylnie	Doustnie	Dawka nasycająca (pierwsze 24 godziny)	9 mg/kg mc. co 12 godzin	Niezalecane	Dawka podtrzymująca (po pierwszych 24 godzinach)	8 mg/kg mc. dwa razy na dobę	9 mg/kg mc. dwa razy na dobę (maksymalna dawka 350 mg dwa razy na dobę)
	Dożylnie	Doustnie											
Dawka nasycająca (pierwsze 24 godziny)	9 mg/kg mc. co 12 godzin	Niezalecane											
Dawka podtrzymująca (po pierwszych 24 godzinach)	8 mg/kg mc. dwa razy na dobę	9 mg/kg mc. dwa razy na dobę (maksymalna dawka 350 mg dwa razy na dobę)											
<p>Uwaga: Powyższy schemat dawkowania ustalono na podstawie farmakokinetycznej analizy populacyjnej przeprowadzonej u 112 dzieci z niedoborem odporności w wieku od 2 do <12 lat i 26-osobowej grupie młodzieży w wieku od 12 do <17 lat. Zaleca się rozpoczęcie terapii drogą dożylną. Schemat dawkowania doustnego należy rozważyć jedynie w przypadku, gdy nastąpiła istotna klinicznie poprawa. Należy uwzględnić to, że w tej populacji dawka dożylna 8 mg/kg mc. zapewnia około dwukrotnie większą ekspozycję niż dawka 9 mg/kg mc. podana doustnie. Zalecenia dotyczące dawkowania doustnego u dzieci określono na podstawie badań, w których podawano worykonazol w postaci proszku do sporządzania zawiesiny doustnej. Biorównoważność proszku do sporządzania zawiesiny doustnej i tabletek nie była badana u dzieci. Ze względu na przypuszczalnie krótki czas pasażu żołądkowo-jelitowego u dzieci, należy wziąć pod uwagę, że mogą występować różnice we wchłanianiu tabletek u dzieci w stosunku do pacjentów dorosłych. Z tego względu u dzieci od 2 do < 12 lat zaleca się stosowanie zawiesiny doustnej.</p>													
<p>Pozostałe podgrupy młodzieży (w wieku od 12 do 14 lat i o masie ciała ≥ 50 kg; w wieku od 15 do 17 lat niezależnie od masy ciała) Worykonazol powinien być dawkowany jak u dorosłych.</p>													
<p>Dostosowanie dawki [dzieci (w wieku od 2 do < 12 lat) i młodzież o małej masie ciała (w wieku od 12 do 14 lat o masie ciała < 50 kg)] W przypadku niewystarczającej odpowiedzi pacjenta na leczenie, dawkę można zwiększać stopniowo o 1 mg/kg mc. (lub stopniowo o 50 mg w przypadku, gdy jako dawkę początkową zastosowano maksymalną dawkę doustną wynoszącą 350 mg). Jeśli pacjent nie toleruje leczenia, dawkę należy zmniejszać stopniowo o 1 mg/kg mc. (lub stopniowo o 50 mg w przypadku, gdy jako dawkę początkową zastosowano maksymalną dawkę doustną wynoszącą 350 mg). Stosowanie u dzieci w wieku od 2 do < 12 lat z niewydolnością wątroby lub nerek nie było badane.</p>													
<p>Stosowanie profilaktyczne u dorosłych i dzieci Stosowanie profilaktyczne należy rozpocząć w dniu przeszczepienia i może trwać do 100 dni po przeszczepieniu. Czas trwania stosowania profilaktycznego powinien być możliwie najkrótszy oraz uzależniony od ryzyka rozwoju inwazyjnego zakażenia grzybiczego (IFI, ang. <i>Invasive fungal infection</i>), określonego przez neutropenię lub immunosupresję. Jedynie w przypadku utrzymywania się immunosupresji lub choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (GvHD, ang. <i>Graft versus host disease</i>), stosowanie profilaktyczne można kontynuować do 180 dni po przeszczepieniu.</p>													

Kategoria	Opis
	<p>Dawkowanie Zalecany schemat dawkowania przy profilaktyce jest taki sam, jak dla leczenia w odpowiednich grupach wiekowych. Patrz tabele leczenia powyżej.</p> <p>Czas trwania profilaktyki Nie przeprowadzono odpowiednich badań klinicznych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności stosowania worykonazolu dłużej niż przez 180 dni. W celu stosowania worykonazolu profilaktycznie dłużej niż przez 180 dni (6 miesięcy) należy przeprowadzić dokładną ocenę stosunku korzyści do ryzyka.</p> <p><u>Poniższe instrukcje dotyczą stosowania zarówno w przypadku leczenia, jak i profilaktycznie</u></p> <p>Dostosowanie dawki Podczas stosowania profilaktycznie nie zaleca się dostosowywania dawki w przypadku braku skuteczności lub wystąpienia działań niepożądanych związanych z leczeniem. W przypadku wystąpienia działań niepożądanych związanych z leczeniem należy rozważyć przerwanie stosowania worykonazolu i zastosowanie alternatywnych leków przeciwgrzybiczych.</p> <p>Dostosowanie dawki w przypadku jednoczesnego podawania Fenytoina może być stosowana jednocześnie z worykonazolem w przypadku, gdy doustna dawka podtrzymująca worykonazolu zostanie zwiększona z 200 mg do 400 mg, dwa razy na dobę (ze 100 mg do 200 mg doustnie, dwa razy na dobę w przypadku pacjentów o masie ciała poniżej 40 kg). Jeśli jest to możliwe, należy unikać jednoczesnego stosowania worykonazolu i ryfabutyny. Jednak jeśli stosowanie ich jednocześnie jest bezwzględnie konieczne, doustną dawkę podtrzymującą worykonazolu można zwiększyć z 200 mg do 350 mg, dwa razy na dobę (ze 100 mg do 200 mg doustnie, dwa razy na dobę w przypadku pacjentów o masie ciała poniżej 40 kg). Efawirenz może być stosowany jednocześnie z worykonazolem w przypadku, gdy dawka podtrzymująca worykonazolu zostanie zwiększona do 400 mg podawanych co 12 godzin, a dawka efawirenzu zostanie zmniejszona o 50%, tj. do 300 mg raz na dobę. Po zakończeniu leczenia worykonazolem, należy powrócić do początkowego dawkowania efawirenz.</p> <p>Osoby w podeszłym wieku Nie ma potrzeby dostosowywania dawki leku u pacjentów w podeszłym wieku.</p> <p>Zaburzenia czynności nerek Farmakokinetyka worykonazolu po podaniu doustnym nie zmienia się u osób z zaburzeniami czynności nerek. Nie ma więc potrzeby dostosowania doustnego dawkowania u pacjentów z łagodną do ciężkiej niewydolnością nerek. Worykonazol jest hemodializowany z klirensiem 121 ml/min. Czterogodzinna hemodializa nie usuwa takiej ilości worykonazolu, aby potrzebne było dostosowanie dawki leku.</p> <p>Zaburzenia czynności wątroby U pacjentów z miernie lub umiarkowaną zaawansowaną marskością wątroby (Child-Pugh A i B), otrzymujących worykonazol, zaleca się podanie standardowej dawki nasycającej worykonazolu. Należy natomiast zmniejszyć o połowę dawkę podtrzymującą. Nie badano worykonazolu u pacjentów z ciężką przewlekłą marskością wątroby (Child-Pugh C). Dostępne są ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego VFEND u pacjentów z nieprawidłowymi wynikami testów czynności wątroby (aktywność aminotransferazy asparaginianowej [AspAT], aminotransferazy alaninowej [AlAT], fosfatazy zasadowej [ALP] lub stężenie bilirubiny całkowitej ponad pięciokrotnie przekraczające wartości górnej granicy normy). Podanie worykonazolu wiązało się ze zwiększeniem wartości testów czynności wątroby oraz z klinicznymi objawami uszkodzenia wątroby, takimi jak żółtaczką. U pacjentów z ciężkim uszkodzeniem wątroby, lek ten należy stosować tylko wówczas, kiedy korzyść przeważa potencjalne ryzyko. Pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby należy monitorować ze względu na toksyczność leku.</p> <p>Dzieci i młodzież Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności produktu leczniczego VFEND u pacjentów w wieku poniżej 2 lat. Dostępne dane opisano w punktach 4.8 (działania niepożądane) i 5.1 (właściwości farmakodynamiczne), jednakże na ich podstawie nie można ustalić żadnych zaleceń dotyczących dawkowania.</p> <p>Sposób podawania Tabletki powlekane VFEND powinny być przyjmowane co najmniej godzinę przed posiłkiem lub godzinę po posiłku.</p>

3.1.2. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Dotychczas oceniono skuteczność stosowania worykonazolu we wskazaniach innych niż ujęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. profilaktyka inwazyjnych zakażeń grzybiczych u pacjentów wysokiego ryzyka z zespołami przebiegającymi z niedoborami odporności. Treść opinii Rady Przejrzystości nr 233/2015 z dn. 30.11.2015 r. przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Wcześniejsze opinie i stanowiska RP dotyczące worykonazolu we wskazaniu innym niż ujęte w ChPL

Dokumenty, nr i data wydania	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji / Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP											
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 233/2015 z dnia 30 listopada 2015 r. w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną voriconazolum, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną voriconazolum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennego niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj. w profilaktyce inwazyjnych zakażeń grzybiczych u pacjentów wysokiego ryzyka z zespołami przebiegającymi z niedoborami odporności.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Zgodnie z Charakterystykami Produktów Leczniczych z 2015 r. produkty Voriconazol Polpharma (tabl. 200 mg) oraz Voriconazole Sandoz (tabl. 200 mg) zarejestrowane są w: (1) Leczeniu inwazyjnej aspergilozy; (2) Leczeniu kandydemii u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii. Leczeniu ciężkich, opornych na flukonazol zakażeń inwazyjnych <i>Candida</i> (w tym <i>C. krusei</i>). Leczeniu ciężkich zakażeń grzybiczych wywołanych przez <i>Scedosporium</i> spp. i <i>Fusarium</i> spp.; (3) Profilaktyce inwazyjnych zakażeń grzybiczych u pacjentów wysokiego ryzyka po allogenicznym przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych (HSCT, ang. <i>Hematopoietic Stem Cell Transplantation</i>). W tych wskazaniach jest on refundowany od ki ku miesięcy.</p> <p>Wcześniejsze analizy dostępnych danych dotyczących skuteczności i efektywności kosztowej worykonazolu, przeprowadzone w tym roku przez AOTMiT oraz Radę Przejrzystości nie budziły wątpliwości jedynie we wskazaniu: inwazyjna aspergiloza.</p> <p>W sytuacji bardzo niedużego doświadczenia praktycznego w stosowaniu tego leku w populacji mieszkańców Polski rozszerzenie na wskazania pozarejestrycyjne jest przedwczesne. Stanowisko to uzasadnia brak odpowiedniej jakości danych uzasadniających refundację vorikonazolu we wnioskowanym wskazaniu.</p> <p><u>Przedmiot zlecenia:</u> Zlecenie Ministra Zdrowia, zawarte w piśmie PLA.4600.442.2015.1.DJ z dnia 18 listopada 2015 r., dotyczyło wydania opinii Rady Przejrzystości w sprawie wydania z urzędu decyzji o objęciu refundacją leków przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego w zakresie leków i wskazań wymienionych w tabeli poniżej.</p> <table border="1" data-bbox="338 831 1461 1108"> <thead> <tr> <th data-bbox="338 831 512 889">Substancja czynna</th> <th data-bbox="512 831 1209 889">Nazwa, postać i dawka leku, Zawartość opakowania, kod EAN</th> <th data-bbox="1209 831 1461 889">Grupa limitowa</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="338 889 512 947" rowspan="4">voriconazolum</td> <td data-bbox="512 889 1209 947">Voriconazol Polpharma, tabl. powł., 200 mg, 20 szt., 5909991063177</td> <td data-bbox="1209 889 1461 1108" rowspan="4">Profilaktyka inwazyjnych zakażeń grzybiczych u pacjentów wysokiego ryzyka z zespołami przebiegającymi z niedoborami odporności</td> </tr> <tr> <td data-bbox="512 947 1209 1005">Voriconazole Accord, tabl. powł., 50 mg, 20 szt., 5909991095741</td> </tr> <tr> <td data-bbox="512 1005 1209 1064">Voriconazole Accord, tabl. powł., 200 mg, 20 szt., 5909991095840</td> </tr> <tr> <td data-bbox="512 1064 1209 1108">Voriconazole Sandoz, tabl. powł., 200 mg, 28 szt., 5909991082192</td> </tr> </tbody> </table>			Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, Zawartość opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	voriconazolum	Voriconazol Polpharma, tabl. powł., 200 mg, 20 szt., 5909991063177	Profilaktyka inwazyjnych zakażeń grzybiczych u pacjentów wysokiego ryzyka z zespołami przebiegającymi z niedoborami odporności	Voriconazole Accord, tabl. powł., 50 mg, 20 szt., 5909991095741	Voriconazole Accord, tabl. powł., 200 mg, 20 szt., 5909991095840	Voriconazole Sandoz, tabl. powł., 200 mg, 28 szt., 5909991082192
Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, Zawartość opakowania, kod EAN	Grupa limitowa										
voriconazolum	Voriconazol Polpharma, tabl. powł., 200 mg, 20 szt., 5909991063177	Profilaktyka inwazyjnych zakażeń grzybiczych u pacjentów wysokiego ryzyka z zespołami przebiegającymi z niedoborami odporności										
	Voriconazole Accord, tabl. powł., 50 mg, 20 szt., 5909991095741											
	Voriconazole Accord, tabl. powł., 200 mg, 20 szt., 5909991095840											
	Voriconazole Sandoz, tabl. powł., 200 mg, 28 szt., 5909991082192											

Szczegółowe informacje dotyczące wcześniejszych ocen prowadzonych w Agencji i dotyczących worykonazolu zamieszczono w raporcie AOTM-BOR-434-17/2015.

3.2. Problem zdrowotny

Szczegółowe informacje przedstawiono w raporcie Agencji AOTMiT-BOR-434-17/2015.

3.3. Technologie alternatywne

Szczegółowe informacje przedstawiono w raporcie Agencji AOTMiT-BOR-434-17/2015.

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

Aktualizację wytycznych dotyczących stosowania worykonazolu w profilaktyce inwazyjnych zakażeń grzybiczych u pacjentów wysokiego ryzyka z zespołami przebiegającymi z niedoborami odporności, przeprowadzonego w stosunku do ostatniego raportu Agencji (AOTMiT-BOR-434-17/2015) przedstawiono w tabeli poniżej.

Odnaleziono dodatkowe 4 rekomendacje kliniczne. Jedynie wytyczne AIDS (2016) i IDSA (2011) rekomendują zastosowanie worykonazolu w leczeniu i profilaktyce kandydemii. Wytyczne Science (2014) nie rekomendują stosowania worykonazolu w profilaktyce zakażeń grzybiczych u dzieci chorych na nowotwory lub po przeszczepie krwiotwórczych komórek macierzystych.

Tabela 4. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dot. profilaktyki zakażeń grzybiczych u pacjentów z zespołami niedoborów odporności – aktualizacja

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
----------------------	------------------------	-------------------------------	-------------------------------------------

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America, USA (AIDS 2016)	Prewencja i leczenie oportunistycznych zakażeń u pacjentów z HIV	Konsensus ekspertów oparty na wiarygodnych dowodach naukowych.	<i>Worykonazol jest wymieniany jako jeden ze skutecznych leków w <u>leczeniu</u> kandydozy przełyku. Zaleca się ostrożność przy jednoczesnym podawaniu worykonazolu oraz inhibitorów proteazy HIV i efawirenu. Rola worykonazolu w leczeniu kryptokokozy nie została ustalona.</i>
European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), 2016	Diagnostyka i leczenie przewlekłej aspergilozy płucnej: przesłanki i wytyczne kliniczne	Konsensus ekspertów klinicznych poparty dowodami naukowymi	<i>Wytyczne przedstawiają zastosowanie worykonazolu w <u>leczeniu</u> przewlekłej aspergilozy płuc. Wytyczne zalecają dawkowanie worykonazolu na poziomie 150–200 mg, 2x dziennie, dostosowywanie dawki na podstawie monitoringiem leku. Niższe dawki zalecane są niższe u pacjentów: w wieku > 70 lat, o niskiej wadze, z poważną chorobą wątroby i u pacjentów pochodzenia azjatyckiego z Północnego Wschodu, u który może występować powolny metabolizm.</i>
Science 2014	Podstawowa profilaktyka przeciwgrzybicza u dzieci chorych na nowotwory lub po przeszczepie krwiotwórczych komórek macierzystych	Konsensus ekspertów klinicznych poparty wiarygodnymi dowodami naukowymi	<i>Wytyczne <u>nie wskazują</u> na zastosowanie worykonazolu w <u>profilaktyce</u> zakażeń grzybiczych u dzieci.</i>
Infectious diseases society of America, USA, IDSA 2011	Zastosowanie leków przeciwdrobnoustrojowe u pacjentów z neutropenią w chorobie nowotworowej – wytyczne praktyki klinicznej	Konsensus ekspertów oparty na wiarygodnych dowodach naukowych.	<i>Wytyczne wymieniają worykonazol jako jeden z leków, który może być zastosowany w <u>profilaktyce</u> infekcji wywołanych przez Candida, u pacjentów, u których ryzyko inwazyjnego zakażenia grzybiczego jest znaczące (biorcy po allogenicznym przeszczepie krwiotwórczych komórek macierzystych lub u pacjentów otrzymujących chemioterapię z powodu ostrej białaczki).(rekomendacja o wysokim ryzyku)</i>

3.5. Refundowane technologie medyczne

Szczegółowe informacje zawarto w raporcie Agencji AOTMiT-BOR-434-17/2015.

4. Analiza kliniczna

4.1. Metodologia analizy klinicznej

Aktualizując raport AOTMiT-BOR-434-17/2015, analitycy AOTMiT przeprowadzili wyszukiwanie w bazach: PubMed, Embase i Cochrane Library (08.02.2016), ograniczając wyszukiwanie od daty ostatniego wyszukiwania Agencji w raporcie AOTMiT-BOR-434-17/2015, tj. od listopada 2015 r. Dodatkowo przeszukano strony instytucji publikujących wytyczne kliniczne. Wyszukiwanie ukierunkowano na identyfikację już istniejących niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych. Sprawdzone zostały również publikacje ze źródeł takich jak: odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach dotyczących badań klinicznych; strony agencji HTA oraz innych organizacji publikujących informacje dotyczące rekomendacji finansowych dla technologii medycznych.

Założono, że jeśli w wyniku systematycznego wyszukiwania nie zostaną zidentyfikowane badania wtórne ani randomizowane badania pierwotne, do analizy włączone zostaną badania eksperymentalne jednoramienne, a w przypadku ich nieodnalezienia badania obserwacyjne i badania typu case series (niekomparatywne) oceniające analizowaną interwencję.

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych dobrano z zachowaniem możliwie najwyższej czułości. Pierwszy etap doboru badań – obejmował selekcję na podstawie abstraktów, drugi – na podstawie pełnych tekstów publikacji. Wybór badań przeprowadzony został w oparciu o szczegółowy protokół, określający kryteria włączenia i wykluczenia z analizy, opracowany przed przystąpieniem do zestawienia danych, przez dwóch niezależnych analityków, osiągnięto odsetek zgodności na poziomie 95%. W sytuacji spornej wybór

rozstrzygany był na drodze konsensusu. W tabeli poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wykluczenia publikacji.

Tabela 5. Kryteria włączenia do przeglądu

Opis	Komentarz
<u>Populacja</u> : pacjenci wymagający leczenia profilaktycznego zakażeń grzybiczych z niedoborami odporności	-
<u>Interwencja</u> : worykonazol	-
<u>Komparator</u> : dowolny	Gdyby w wyniku wyszukiwania nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących oceniane interwencje z komparatorem, do analizy włączano by badania bez grupy kontrolnej.
<u>Rodzaj badania</u> : - opracowania wtórne (przeglądy systematyczne), - badania pierwotne o najwyższym poziomie wiarygodności, jeśli nie odnaleziono wiarygodnych i aktualnych przeglądów systematycznych, oraz badania pierwotne niewłączone do odnalezionych przeglądów systematycznych, - serie przypadków, - opisy przypadków. Do analizy włączano wyłącznie publikacje pełnotekstowe.	Do przeglądu włączano dowody o najwyższym poziomie wiarygodności. Gdyby nie odnaleziono badań komparatywnych z wnioskowaniem o skuteczności i bezpieczeństwie, włączono by prospektywne badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej (I/II fazy). Gdyby nie odnaleziono badań obserwacyjnych II fazy, włączono by inne badania, opisy serii przypadków oraz opisy przypadków. Nie włączano publikacji dostępnych wyłącznie w postaci abstraktów konferencyjnych.
<u>Punkty końcowe</u> : Włączone zostaną badania, w których analizowane będą następujące istotne kliniczne punkty końcowe: przeżycie/śmiertelność; odpowiedź na leczenie, zdarzenia niepożądane, inne.	-

Kwerendy i wyniki przeszukiwania zestawiono w załączniku do niniejszego raportu. Analizę tytułów i abstraktów odnalezionych przeprowadzono zgodnie z poniższym diagramem PRISMA.

Schemat 1. Diagram PRISMA.

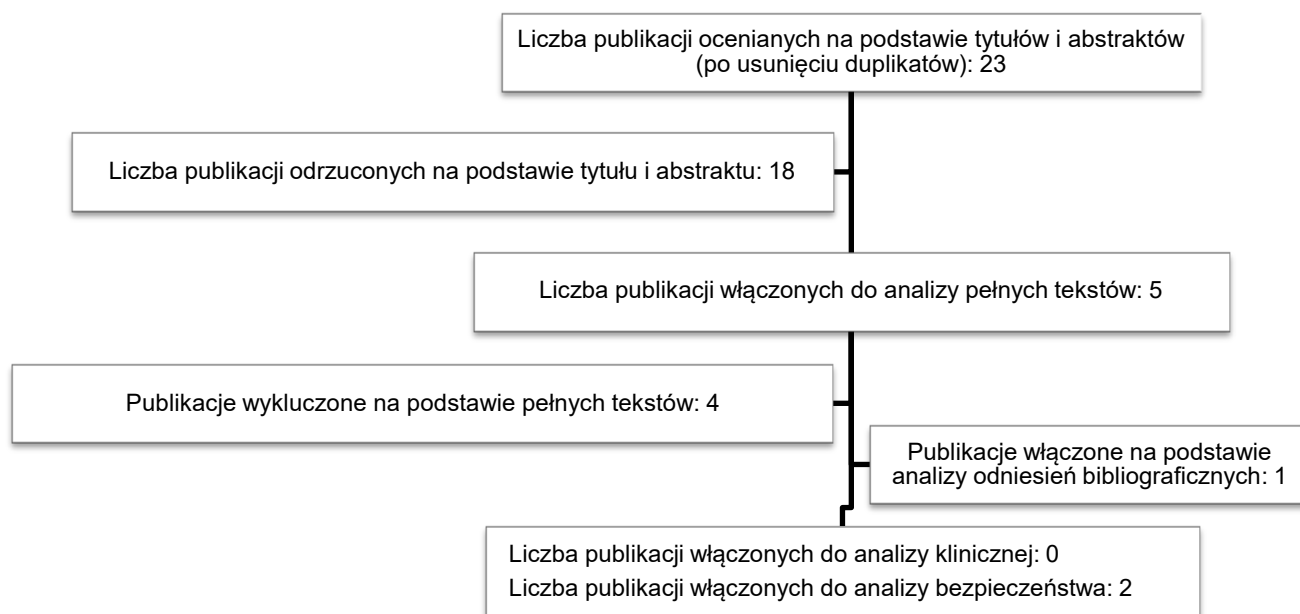


Tabela 6. Wykaz publikacji wykluczonych oraz przyczyn wykluczenia

Publikacja	Przyczyny wykluczenia
Alanio, A.D. 2016. Azole resistance of <i>Aspergillus fumigatus</i> in immunocompromised patients with invasive aspergillosis. <i>Emerging Infectious Diseases</i> 22:157-158.	Publikacja dotyczy zastosowania worykonazolu w leczeniu, a nie w profilaktyce.
Cortegiani, A., V. Rusotto, A. Maggiore, M. Attanasio, A. R. Naro, S. M. Raineri, and A. Giarratano. 2016. Antifungal agents for preventing fungal infections in non-neutropenic critically ill patients. <i>Cochrane. Database. of Systematic. Reviews.</i>	W przeglądzie systematycznym nie odnaleziono badań dotyczących worykonazolu.

Publikacja	Przyczyny wykluczenia
Fournier, J. B. T. 2015. Disseminated fusarium infections in patients receiving posaconazole prophylaxis: A report of 2 patients and brief review of the literature. American Journal of Infectious Diseases 11:113-116.	Publikacja dotyczy zastosowania worykonazolu w leczeniu, a nie w profilaktyce.
Shah, M. 2015. Inpatient Neurologic Consultation in Solid Organ Transplant Patients. Seminars in Neurology 35:699-707	Publikacja nie dotyczy przedmiotowego wskazania.

4.2. Analiza skuteczności

Szczegółowe informacje przedstawiono w raporcie Agencji AOTMiT-BOR-434-17/2015.

4.3. Bezpieczeństwo

Rozdział ten stanowi uzupełnienie wcześniejszego raportu Agencji AOTMiT-BOR-434-17/2015 w zakresie oceny bezpieczeństwa.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania systematycznego do analizy bezpieczeństwa włączono dodatkowo 3 publikacje o niskiej jakości (Alanio 2016, Goyal 2015, Zanos 2008), na podstawie których możliwe są następujące wnioski w zakresie oceny bezpieczeństwa:

- do obserwowanych zdarzeń niepożądanych należą: zwiększone ryzyko wystąpienia fototoksycznego zapalenia skóry oraz nowotworów skóry (Goyal 2015) oraz halucynacje (Zanos 2008).

Tabela 7. Opisy publikacji dotyczące wpływu stosowania worykonazolu na bezpieczeństwo pacjentów.

Publikacja	Opis
Goyal 2015	Niesystematyczny artykuł przeglądowy, oparty na badaniach retrospektywnych oraz na seriach przypadków, wskazujący na istnienie zależności pomiędzy stosowaniem worykonazolu a występowaniem fototoksycznego zapalenia skóry oraz nowotworów skóry. Do kluczowych zagadnień podkreślonych przez autora należą: <ul style="list-style-type: none"> - Stosowanie worykonazolu jest związane z ryzykiem wystąpienia raka płaskonabłonkowego skóry i fototoksycznego zapalenia skóry. - Wszyscy pacjenci powinni stosować się do rygorystycznych zaleceń i używać środków zawierających fotoprotektory podczas leczenia worykonazolem. - Istnieje duża zmienność między pacjentami w zakresie farmakokinetyki worykonazolu. - Mechanizmy, które leżą u podstaw przyspieszonych fotouszkodzeń związanych z podawaniem worykonazolu nie są jasne. Należy również zdefiniować inne czynniki, które mogą odgrywać rolę w określaniu indywidualnego ryzyka rozwoju raka skóry. - Powinien zostać wdrożony obowiązkowy system raportowania, aby móc zbierać dane prospektywne dotyczące fototoksycznych zapaleń skóry, zmian przedrakowych i nowotworów skóry związane z leczeniem worykonazolem w celu: określenia ryzyka wystąpienia tych zdarzeń w populacji, opracowania strategii profilaktyki dla pacjentów z grupy wysokiego ryzyka oraz zrozumienia długoterminowych ryzyk przy podawaniu worykonazolu.
Zanos 2008	Prospektywne, jednoosrodkowe badanie kohortowe z naturalną grupą historyczną u 72 pacjentów (48 mężczyzn i 24 kobiety; w wieku: 14–76 lat), którzy otrzymali leczenie worykonazolem w okresie od marca 2006 do listopada 2007. W odstępach jednodobowych przeprowadzono bezpośrednio ankiety wśród pacjentów, a u tych, u których stwierdzono zdarzenia niepożądane – codziennie. Rejestrowano objawy oraz pobierane leki. U 16,7% (12/72) pacjentów zaobserwowano występowanie halucynacji.

4.3.1. Dodatkowa analiza bezpieczeństwa (na podstawie ChPL VFEND)

Profil bezpieczeństwa worykonazolu u dorosłych oparty jest na zintegrowanej bazie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku u ponad 2000 pacjentów (w tym 1603 dorosłych pacjentów w badaniach działania leczniczego) i dodatkowo u 270 dorosłych pacjentów w badaniach dotyczących profilaktyki. Stanowi to bardzo zróżnicowaną populację obejmującą pacjentów z nowotworami złośliwymi układu krwiotwórczego, pacjentów zakażonych wirusem HIV z kandydozą przełyku i opornymi zakażeniami grzybiczymi, pacjentów z kandydemią i aspergilozą bez równoczesnej neutropenii i zdrowych ochotników.

Najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi były: zaburzenia widzenia, gorączka, wysypka, wymioty, nudności, biegunka, ból głowy, obrzęki obwodowe, nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby, zespół zaburzeń oddechowych i ból brzucha. Nasilenie tych reakcji niepożądanych było przeważnie łagodne do umiarkowanego.

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

Ze względu na to, że większość badań miało charakter otwarty, w poniższej tabeli podano wszystkie rodzaje zdarzeń niepożądanych wraz z kategoriami częstości występowania u 1873 dorosłych pacjentów stanowiących łączną grupę z badań działania leczniczego (1603) oraz badań dotyczących profilaktyki (270), grupując je według układów i narządów.

Częstość występowania przedstawiono w sposób następujący: Bardzo często ($\geq 1/10$); Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 8. Działania niepożądane obserwowane u pacjentów leczonych worykonazolem (ChPL VFOND)

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane leku
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Często	zapalenie zatok
Rzadko	rzekomobłoniaste zapalenie okrężnicy
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	
Częstość nieznana	rak kolczystokomórkowy skóry*
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Często	agranulocytoza ¹ , pancytopenia, małopłytkowość ² , leukopenia, niedokrwistość
Niezbyt często	niewydolność szpiku kostnego, limfadenopatia, eozynofilia
Rzadko	rozsiane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe
Zaburzenia układu immunologicznego	
Niezbyt często	nadwrażliwość
Rzadko	reakcja anafilaktyczna
Zaburzenia endokrynologiczne	
Niezbyt często	niedoczynność nadnerczy, niedoczynność tarczycy
Rzadko	nadczynność tarczycy
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo często	obrzęk obwodowy
Często	hipoglikemia, hipokaliemia, hiponatremia
Zaburzenia psychiczne	
Często	depresja, omamy, lęk, bezsenność, pobudzenie, uczucie splątania
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często	ból głowy
Często	drgawki, omdlenie, drżenie, wzmożone napięcie mięśniowe ³ , parestezje, senność, zawroty głowy
Niezbyt często	obrzęk mózgu, encefalopatia ⁴ , zaburzenia pozapiramidowe ⁵ , neuropatia obwodowa, ataksja, niedoczulica, zaburzenia smaku
Rzadko	encefalopatia wątrobowa, zespół Guillaina-Barrego, oczopląs
Zaburzenia oka	
Bardzo często	upośledzenie widzenia ⁶
Często	krwotok do siatkówki
Niezbyt często	choroby nerwu wzrokowego ⁷ , tarcza zastoinowa ⁸ , napady przymusowego patrzenia z rotacją gałek ocznych, diplopia, zapalenie twardówki, zapalenie brzegów powiek
Rzadko	zanik nerwu wzrokowego, zmętnienie rogówki
Zaburzenia ucha i błędnika	
Niezbyt często	niedosłuch, zawroty głowy, szum w uszach
Zaburzenia serca	
Często	arytmia nadkomorowa, tachykardia, bradykardia

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane leku
Niezbyt często	migotanie komór, dodatkowe skurcze komorowe, tachykardia komorowa, wydłużenie odstępu QTc w EKG, tachykardia nadkomorowa
Rzadko	<i>torsades de pointes</i> , całkowity blok przedsionkowokomorowy, blok odnogi pęczka Hisa, rytm węzłowy
Zaburzenia naczyniowe	
Często	niedociśnienie, zapalenie żył
Rzadko	zakrzepowe zapalenie żył, zapalenie naczyń limfatycznych
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Bardzo często	zespół zaburzeń oddechowych ⁹
Często	ostry zespół zaburzeń oddechowych, obrzęk płuc
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często	biegunka, wymioty, bóle brzucha, nudności
Często	zapalenie warg, niestrawność, zaparcia, zapalenie dziąseł
Niezbyt często	zapalenie otrzewnej, zapalenie trzustki, opuchnięty język, zapalenie dwunastnicy, zapalenie żołądka i jelit, zapalenie języka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Bardzo często	nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby
Często	żółtaczką, żółtaczką cholestatyczną, zapalenie wątroby ¹⁰
Niezbyt często	niewydolność wątroby, powiększenie wątroby, zapalenie pęcherzyka żółciowego, kamica żółciowa
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Bardzo często	wysypka
Często	złuszczające zapalenie skóry, łysienie, wysypka plamistogrudkowa, świąd, rumień
Niezbyt często	zespół Stevensa-Johnsona, zapalenie skóry fototoksyczne, plamica, pokrzywka, alergiczne zapalenie skóry, wysypka grudkowa, wysypka plamista, egzema
Rzadko	toksycznomartwicze oddzielenie się naskórka, obrzęk naczynioruchowy, rogowacenie słoneczne*, pseudoporfiria, rumień wielopostaciowy, łuszczycza, wysypka polekowa
Częstość nieznaną	toczeń rumieniowaty skórny*, piegi*, plamy soczewicowate*
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej	
Często	ból pleców
Niezbyt często	zapalenie stawów
Częstość nieznaną	zapalenie okostnej*
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Często	ostra niewydolność nerek, krwiomocz
Niezbyt często	martwica cewek nerkowych, białkomocz, zapalenie nerek
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często	gorączka
Często	ból w klatce piersiowej, obrzęk twarzy ¹¹ , osłabienie, dreszcze
Niezbyt często	reakcja w miejscu wlewu, objawy grypopodobne
Badania diagnostyczne	
Często	zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi
Niezbyt często	zwiększenie stężenia mocznika we krwi, zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane leku
---------------------------------	----------------------------

* - Działania niepożądane zaobserwowane po wprowadzeniu produktu do obrotu

- 1 - W tym gorączka neutropeniczna i neutropenia.
- 2 - W tym immunologiczna plamica małopłytkowa.
- 3 - W tym sztywność karku i tężyczka.
- 4 - W tym encefalopatia niedotlenieniowo-niedokrwienne i encefalopatia metaboliczna.
- 5 - W tym akatyzyja i parkinsonizm.
- 6 - Patrz ustęp „Upośledzenie widzenia” w punkcie 4.8.
- 7 - Przedłużone zapalenie nerwu wzrokowego zgłaszano po wprowadzeniu produktu do obrotu. Patrz punkt 4.4.
- 8 - Patrz punkt 4.4.
- 9 - W tym duszność i duszność wysiłkowa.
- 10 - W tym polekowe uszkodzenie wątroby, toksyczne zapalenie wątroby, uszkodzenie komórek wątroby i hepatotoksyczność.
- 11 - W tym obrzęk okołoczołowy, obrzęk warg i obrzęk jamy ustnej.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zaburzenia widzenia. W badaniach klinicznych zaburzenia widzenia (w tym nieostre widzenie, światłowstręt, widzenie na zielono, chromatopsja, brak widzenia barw, widzenie na niebiesko, zaburzenia oka, widzenie z poświatą, ślepotą nocną, wrażenie drgania obrazu, błyski, migoczące mroczki, zmniejszenie ostrości widzenia, jasne widzenie, ubytek pola widzenia, męty w ciele szklistym i widzenie na żółto) związane ze stosowaniem worykonazolu występuje bardzo często. Upośledzenie wzroku jest przemijające i w pełni odwracalne, w większości ustępuje samoistnie w ciągu 60 minut, nie obserwowano istotnych klinicznie, długoterminowych zaburzeń widzenia. Nasilenie objawów zmniejsza się z podaniem kolejnych dawek. Zaburzenia widzenia ma zwykle charakter łagodny. Rzadko powodowało przerwanie terapii i nie wiązały się z nim długotrwałe następstwa. Upośledzenie widzenia może być związane z dużymi stężeniami worykonazolu w osoczu i (lub) większymi dawkami.

Mechanizm działania jest nieznany, jednak miejsce działania znajduje się najprawdopodobniej w siatkówce. W przeprowadzonym na zdrowych ochotnikach badaniu oceniającym wpływ worykonazolu na czynność siatkówki, worykonazol powodował spadek amplitudy fali elektretinogramu (ERG). Badanie ERG dokonuje pomiaru impulsów elektrycznych w siatkówce.

Zmiany ERG nie pogłębiały się podczas 29-dniowego leczenia worykonazolem i były w pełni odwracalne po odstawieniu leku. Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano zdarzenia niepożądane - przedłużone zaburzenia widzenia.

Reakcje skórne. W badaniach klinicznych reakcje skórne u pacjentów leczonych worykonazolem były bardzo częste, jednak z reguły dotyczyło to pacjentów z inną ciężką chorobą podstawową i otrzymujących równocześnie liczne dodatkowe produkty lecznicze. Wysypka w większości przypadków była łagodna lub umiarkowanie nasiloną. Podczas leczenia produktem leczniczym VFEND występowały poważne reakcje skórne, w tym: zespół Stevensa-Johnsona (niezbyt często), martwica toksyczno-rozplywna naskórka (rzadko) i rumień wielopostaciowy (rzadko).

W przypadku wystąpienia wysypki pacjent powinien być dokładnie monitorowany i w razie nasilenia zmian terapia produktem leczniczym VFEND powinna być przerwana. Obserwowano także reakcje nadwrażliwości na światło, takie jak piegi, plamy soczewicowate i rogowacenie słoneczne, zwłaszcza podczas długotrwałej terapii.

Zgłaszano przypadki raka kolczystkomórkowego skóry u pacjentów leczonych przez długi czas produktem VFEND; mechanizm prowadzący do występowania tego nowotworu nie został ustalony.

Testy czynności wątroby. W badaniach klinicznych ogólna częstość występowania zwiększenia aktywności aminotransferaz >3 x wartości górnej granicy normy (niekoniecznie określanych jako zdarzenia niepożądane) u pacjentów otrzymujących worykonazol, zarówno w badaniach działania leczniczego, jak i dotyczących profilaktyki, wyniosła 18,0% (319/1768 pacjentów) u dorosłych oraz 25,8% (73/283) u dzieci i młodzieży. Nieprawidłowości wyników testów czynności wątroby mogą być związane ze zwiększonym stężeniem leku w osoczu i (lub) dużymi dawkami. Większość nieprawidłowych wyników testów czynności wątroby ustępowała podczas terapii, w części przypadków bez konieczności dostosowania dawki leku, w innych zaś po zmniejszeniu dawek aż do odstawienia leku włącznie.

Stosowanie worykonazolu u pacjentów z inną, ciężką chorobą podstawową było związane z występowaniem poważnego uszkodzenia wątroby. Były to przypadki żółtaczk, zapalenia wątroby i niewydolności wątroby prowadzącej do śmierci.

Profilaktyka. W otwartym, porównawczym, wieloośrodkowym badaniu porównywano działanie worykonazolu i itraconazolu, stosowanych w ramach profilaktyki pierwotnej u dorosłych i młodzieży po allogenicznym przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych bez uprzednio potwierdzonego lub prawdopodobnego inwazyjnego zakażenia grzybiczego. Trwałe odstawienie worykonazolu z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych zgłoszono u 39,3% pacjentów w porównaniu z 39,6% pacjentów z grupy otrzymującej itraconazol. W wyniku zgłoszonych w trakcie leczenia działań niepożądanych, dotyczących wątroby, badany lek trwale odstawiono w przypadku 50 pacjentów (21,4%) leczonych worykonazolem i 18 pacjentów (7,1%) leczonych itraconazolem.

Dzieci i młodzież. Bezpieczeństwo stosowania worykonazolu było badane u 288 dzieci w wieku od 2 do <12 lat (169) oraz od 12 do <18 lat (119), otrzymujących worykonazol w badaniach dotyczących profilaktyki (183) oraz działania leczniczego (105). Bezpieczeństwo stosowania worykonazolu było badane w dodatkowej grupie 158 dzieci w wieku od 2 do <12 lat w programach leku ostatniej szansy (ang. „compassionate use”). Ogólnie profil bezpieczeństwa worykonazolu w populacji dzieci był podobny jak u dorosłych. Natomiast w badaniach klinicznych odnotowano tendencję do częstszego występowania zwiększenia aktywności aminotransferaz zgłaszanych jako zdarzenia niepożądane u dzieci i młodzieży niż u dorosłych pacjentów (14,2% u dzieci i młodzieży w porównaniu do 5,3% u dorosłych). Dane uzyskane po wprowadzeniu leku do obrotu sugerują, że reakcja skórna (zwłaszcza rumień) może częściej występować u dzieci niż u osób dorosłych. U 22 pacjentów w wieku poniżej 2 lat, którzy otrzymywali worykonazol w ramach programu ostatniej szansy, odnotowano następujące działania niepożądane: reakcje nadwrażliwości na światło (1), zaburzenia rytmu serca (1), zapalenie trzustki (1), zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi (1), zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (1), wysypkę (1) i obrzęk tarczy nerwu wzrokowego (1). Nie można wykluczyć, że wystąpiły one w związku ze stosowaniem worykonazolu. Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano wystąpienie zapalenia trzustki u dzieci.

4.4. Ograniczenia

Głównym ograniczeniem niniejszego raportu jest szeroko określone wskazanie obejmujące różnorodne problemy zdrowotne, których wspólna cechą jest występowanie niedoborów odporności.

5. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

W poniższych tabelach przedstawiono aktualny stan finansowania produktu leczniczego VFEND zawierającego substancję czynną worykonazol⁴. Produkt VFEND jest obecnie finansowany w ramach katalogu chemioterapii, a także leków dostępnych w aptece na receptę. W katalogu leków dostępnych w aptece na receptę kwota limitu finansowania podana w obwieszczeniu MZ z dnia 23 grudnia 2015 r. dla tego produktu jest niższa o 29,49 zł od kwoty limitu finansowania (1 202,75 zł) w tej grupie limitowej (112.1).

Tabela 9. Produkt leczniczy VFEND refundowany w katalogu chemioterapii.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania, kod EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Limit finans.	Zakres wskazań objętych refundacją	Wskazania pozarejestrowane objęte refundacją	Poziom odpłatności
-------------------	-----------------------------------------------------------	--------------------------------	----------------	---------------------	---------------------	---------------	------------------------------------	----------------------------------------------	--------------------

⁴ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania, kod EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Limit finans.	Zakres wskazań objętych refundacją	Wskazania pozarejestrowane objęte refundacją	Poziom odpłatności
Voriconazolum	Vfend, tabl. powł., 200 mg, 20 szt., 5909990991235	2016-01-01	1125.1, Leki p-grzybicze - pochodne triazolu - worykonazol	1 077,84	1 131,73	1 131,73	C.0.15.	-	bezpłatny

Tabela 10. Produktu lecznicze VFEND refundowany w katalogu leków dostępnych w aptece na receptę.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania, kod EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Limit finans.	Zakres wskazań objętych refundacją	Wskazania pozarejestrowane objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata pacjenta
Voriconazolum	VFEND, tabl. powł., 200 mg 20 szt., 5909990991235	2016-01-01	112.1, Leki przeciwgrzybicze do stosowania ogólnego – pochodne triazolu – worykonazol	1 077,84	1 131,73	1 173,26	1 173,26	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	-	ryczałt	3,20

6. Analiza ekonomiczna

Analiza ekonomiczna tak jak została przedstawiona w raporcie Agencji AOTMiT-BOR-434-17/2015.

7. Analiza wpływu na budżet

W ramach analizy wpływu na budżet zdecydowano o przedstawieniu szacowanych kosztów leku w przypadku prowadzenia profilaktyki przeciwgrzybiczej worykonazolem w przeliczeniu na jednego pacjenta. Odstąpiono od szacowania innych kosztów, oraz kosztów dla całej populacji z uwagi na: brak jednoznacznie określonej w zleceniu populacji, brak jednoznacznych wytycznych dotyczących dawkowania leku w wielu wnioskowanych problemach zdrowotnych, rekomendacje kliniczne niezalecające rutynowej profilaktyki worykonazolem w wielu problemach zdrowotnych, a dopuszczające stosowanie profilaktyki w szczególnych przypadkach z użyciem indywidualnych schematów leczenia. Dawkowanie oraz maksymalny czas stosowania ustalono zgodnie z ChPL VFEND dla wskazania profilaktyka inwazyjnych zakażeń grzybiczych u pacjentów wysokiego ryzyka po allogenicznym przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych.

Tabela 11. Szacowane roczne koszty płatnika publicznego na worykonazol stosowany w ramach profilaktyki inwazyjnych zakażeń grzybiczych w podziale na pacjentów pediatrycznych i dorosłych.

Grupa pacjentów	Roczne zużycie worykonazolu w mg	Odpłatność płatnika publicznego za 1 mg worykonazolu / zł	Roczne koszty profilaktyki worykonazolem w przeliczeniu na 1 pacjenta
Dzieci (w wieku od 2 do <12 lat) i młodzież o małej masie ciała (w wieku od 12 do 14 lat i masie ciała <50 kg)	63 000	0,293	18 459,00
Pacjenci dorośli o masie ciała <40 kg	36 200	0,293	10 606,60
Pozostali pacjenci o masie ciała ≥40 kg	72 400	0,293	21 213,20

8. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 05.02.2016, znak PLA.4600.73.2016.DJ (data wpływu do AOTMiT 05.02.2016), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie opinii Rady Przejrzystości w sprawie wydania z urzędu decyzji o objęciu refundacją leku w kategorii dostępności refundacyjnej: lek dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń, przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla leku zawierającego substancję czynną worykonazol (voriconazolom) w następującym wskazaniu pozarejestacyjnym: profilaktyka inwazyjnych zakażeń grzybiczych u pacjentów wysokiego ryzyka z zespołami przebiegającymi z niedoborami odporności.

Problem zdrowotny

Szczegółowe informacje przedstawiono w raporcie Agencji AOTMiT-BOR-434-17/2015.

Technologie alternatywne

Szczegółowe informacje przedstawiono w raporcie Agencji AOTMiT-BOR-434-17/2015.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Szczegółowe informacje przedstawiono w raporcie Agencji AOTMiT-BOR-434-17/2015.

Analiza bezpieczeństwa

Rozdział ten stanowi uzupełnienie do wcześniejszego raportu Agencji AOTMiT-BOR-434-17/2015. Analitycy AOTMiT przeprowadzili wyszukiwanie w bazach: PubMed, Embase i Cochrane Library (08.02.2016).

W wyniku przeszukiwania systematycznego do analizy bezpieczeństwa włączono 2 publikacje (Goyal 2015, Zanos 2008), na podstawie których możliwe są następujące wnioski:

- do obserwowanych zdarzeń niepożądanych należą: zwiększone ryzyko wystąpienia fototoksycznego zapalenia skóry oraz nowotworów skóry (Goyal 2015) oraz halucynacje (Zanos 2008).

Podsumowanie rekomendacji klinicznych

Aktualizację wytycznych dotyczących stosowania worykonazolu w profilaktyce inwazyjnych zakażeń grzybiczych u pacjentów wysokiego ryzyka z zespołami przebiegającymi z niedoborami odporności przeprowadzonego w stosunku do ostatniego raportu Agencji (AOTMiT-BOR-434-17/2015).

Odnaleziono dodatkowe 4 rekomendacje kliniczne. Jedynie wytyczne AIDS (2016) i IDSA (2011) rekomendują zastosowanie worykonazolu w leczeniu i profilaktyce kandydemii. Wytyczne Science (2014) nie rekomendują stosowania worykonazolu w profilaktyce zakażeń grzybiczych u dzieci chorych na nowotwory lub po przeszczepie krwiotwórczych komórek macierzystych.

9. Źródła

- AIDS 2016** Panel on Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Available at http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf. Accessed (10-02-2016)
- ChPL VFEND** Charakterystyka Produktu Leczniczego VFEND
- ESCMID 2016** Denning D.W. 2015. Chronic pulmonary aspergillosis: rationale and clinical guidelines for diagnosis and management. *Eur Respir J* 2016; 47: 45–68
- Goyal 2015** Goyal, R.K. 2015. Voriconazole-associated phototoxic dermatoses and skin cancer. *Expert Review of Anti-Infective Therapy* 13:1537-1546.
- IDSA 2011** Freifeld A.G. 2011. Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America, *Clinical Infectious Diseases* 2011;52(4):e56–e93
- Marks 2011** Marks D.L. 2011. Voriconazole versus itraconazole for antifungal prophylaxis following allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation. *British Journal of Haematology*, 155, 318–327
- Science 2014** Science M. 2014. Guideline for Primary Antifungal Prophylaxis for Pediatric Patients With Cancer or Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. *Pediatr Blood Cancer* 2014;61:393–400
- Zonios 2008** Zonios D.I. 2008. Hallucinations during Voriconazole Therapy. *Clinical Infectious Diseases*, 47:e7-10

10. Załączniki

Załącznik 1. Strategie wyszukiwania Agencji

MEDLINE 08.02.2016

ID	Kwerenda	Trafienia
#25	Search (((((((Prophylaxis) OR Prophylaxi*) OR Prophylaxi) OR Prevent*) OR Prevent) OR Preventive) OR Prevention) OR "Primary Prevention"[Mesh]) AND (((((((Deficiency) OR Deficienc*) AND ((Syndrome) OR Syndrom*)) OR "Immunologic Deficiency Syndromes"[Mesh])) AND ((voriconazole) OR Vfend)) Filters: Publication date from 2015/11/01	0
#24	Search (((((((Prophylaxis) OR Prophylaxi*) OR Prophylaxi) OR Prevent*) OR Prevent) OR Preventive) OR Prevention) OR "Primary Prevention"[Mesh]) AND (((((((Deficiency) OR Deficienc*) AND ((Syndrome) OR Syndrom*)) OR "Immunologic Deficiency Syndromes"[Mesh])) AND ((voriconazole) OR Vfend))	11
#23	Search (((((((Prophylaxis) OR Prophylaxi*) OR Prophylaxi) OR Prevent*) OR Prevent) OR Preventive) OR Prevention) OR "Primary Prevention"[Mesh]	2067447
#22	Search Prophylaxis	1210945
#21	Search Prophylaxi*	86860
#20	Search Prophylaxi	0
#19	Search Prevent*	1975264
#18	Search Prevent	315102
#17	Search Preventive	171761
#16	Search Prevention	1382782
#15	Search "Primary Prevention"[Mesh]	126852
#14	Search (((((((Deficiency) OR Deficienc*) AND ((Syndrome) OR Syndrom*)) OR "Immunologic Deficiency Syndromes"[Mesh])) AND ((voriconazole) OR Vfend))	146
#13	Search (voriconazole) OR Vfend	4600
#12	Search Vfend	4600
#11	Search (((((((Deficiency) OR Deficienc*) AND ((Syndrome) OR Syndrom*)) OR "Immunologic Deficiency Syndromes"[Mesh]))	316598
#10	Search (((Deficiency) OR Deficienc*) AND ((Syndrome) OR Syndrom*))	56478
#9	Search (Syndrome) OR Syndrom*	1073591
#8	Search (Deficiency) OR Deficienc*	393506
#7	Search Syndrom*	1073591
#6	Search Syndrome	966127
#5	Search Deficienc*	393506
#4	Search Deficiency	366056
#3	Search ("Immunologic Deficiency Syndromes"[Mesh]) AND voriconazole	143
#2	Search "Immunologic Deficiency Syndromes"[Mesh]	280184
#1	Search voriconazole	4600

EMBASE 08.02.2016

ID	Kwerenda	Trafienia
1	exp voriconazole/	13062
2	exp immune deficiency/	225829
3	voriconazole.af.	13432
4	Deficiency.af.	499604
5	"Deficienc*".af.	526261
6	Syndrome.af.	1239724
7	"Syndrom*".af.	1295609
8	6 or 7	1295609
9	4 or 5	526261
10	8 and 9	183178

ID	Kwerenda	Trafienia
11	2 or 10	280743
12	voriconazole.af.	13432
13	Vfend.af.	539
14	1 or 12 or 13	13434
15	11 and 14	1982
16	exp primary prevention/	28711
17	exp prophylaxis/	666038
18	Prevention.af.	688768
19	Preventive.af.	239366
20	Prevent.af.	376358
21	"Prevent*" .af.	1521108
22	Prophylaxi.af.	7
23	"Prophylaxi*" .af.	148109
24	Prophylaxis.af.	147901
25	16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24	1988084
26	15 and 25	514
27	limit 26 to (conference abstract or conference paper or conference proceeding or "conference review")	99
28	26 not 27	415
29	limit 28 to yr="2015 -Current"	17

COCHRANE 08.02.2016

ID	Kwerenda	Trafienia
#1	MeSH descriptor: [Voriconazole] explode all trees	97
#2	MeSH descriptor: [Immunologic Deficiency Syndromes] explode all trees	9117
#3	"voriconazole" (Word variations have been searched)	233
#4	Deficiency or Deficienc* (Word variations have been searched)	13537
#5	Syndrome or Syndrom* (Word variations have been searched)	49893
#6	#4 and #5	3569
#7	#2 or #6	11564
#8	voriconazole or Vfend (Word variations have been searched)	233
#9	#1 or #8	233
#10	#7 and #9	6