



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

***Worykonazol***  
**we wskazaniu:**

**profilaktyka inwazyjnych zakażeń grzybiczych  
u pacjentów wysokiego ryzyka z zespołami  
przebiegającymi z niedoborami odporności**

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

Opracowanie nr: OT.4221.38.2021  
(Aneks do opracowania nr OT.4321.36.2018)

Data ukończenia: 4.08.2021 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy: „nie dotyczy”

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (nazwa wnioskodawcy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz.2176) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** „nie dotyczy”

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy: „nie dotyczy”

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem przedsiębiorcy o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz.2176) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** „nie dotyczy”

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020, poz.2176) w zw.

z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** osoba fizyczna.

## Spis treści

<b>1. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>4</b>
<b>2. Rekomendacje kliniczne .....</b>	<b>5</b>
<b>3. Wskazanie dowodów naukowych .....</b>	<b>10</b>
3.1. <b>Profilaktyka inwazyjnych zakażeń grzybiczych u pacjentów wysokiego ryzyka z zespołami     przebiegającymi z niedoborami odporności .....</b>	<b>10</b>
3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych.....	10
3.1.2. Opis badań włączonych do analizy.....	10
3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu.....	15
3.2. Podsumowanie.....	20
<b>4. Źródła.....</b>	<b>22</b>
<b>5. Załączniki.....</b>	<b>23</b>
5.1. Wykaz leków zawierających worykonazol finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania .....	23
5.2. Strategia wyszukiwania publikacji .....	23

## 1. Przedmiot i historia zlecenia

W związku z art. 40 ust. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr OT.4321.36.2018. Na podstawie ww. opracowania wydano pozytywną Opinię Rady Przejrzystości nr 19/2019 z dnia 14 stycznia 2019 roku w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych substancji czynnej worykonazol (voriconazolum) we wskazaniu innym niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, tj. profilaktyka inwazyjnych zakażeń grzybiczych u pacjentów wysokiego ryzyka z zespołami przebiegającymi z niedoborami odporności.

Szczegółowy wykaz leków zawierających oceniane substancje finansowane ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania znajduje się w załączniku 5.1 do niniejszego aneksu.

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednim opracowaniu w zakresie:

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

## 2. Rekomendacje kliniczne

W dniach 20.07-21.07.2021 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w opracowaniu AOTMiT z 2018 roku.

Wyszukiwanie wytycznych klinicznych podobnie jak w poprzednim raporcie 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.

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

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej opublikowanych od 2018 roku przeszukano następujące źródła:

- polskie:
  - Polskie Towarzystwo Reumatologiczne <http://www.reumatologia.ptr.net.pl/>
  - Polska Unia Onkologii <http://www.puo.pl/>
  - Polskie Towarzystwo Hematologii i Transfuzjologii <https://ihit.waw.pl/>
  - Krajowe Centrum ds. AIDS <https://aids.gov.pl/>
  - Polskie Towarzystwo Diabetologiczne <https://cukrzyca.info.pl/>
- Ogólnoeuropejskie i światowe:
  - 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>

Dodatkowo, przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych: „antifungal”, „invasive fungal infections”.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 1. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej**

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
PTN_AIDS, 2021 (POLSKA)	<p><b>Zasady opieki nad pacjentami zakażonymi HIV</b></p> <p>W wytycznych odniesiono się m.in. do leczenia kandydozy błony śluzowej jamy ustnej, gardła i przełyku u pacjentów zakażonych HIV.</p> <p>Lekiem z wyboru, najlepiej tolerowanym, stosowanym w leczeniu kandydozy jamy ustnej i gardła jest flukonazol. Do grupy azoli zalicza się również ketokonazol i itraconazol, charakteryzujące się podobną skutecznością jak flukonazol, ale gorszą tolerancją. Pozakonazol nowo zarejestrowany preparat przeciwgrzybiczy należący do grupy azoli stosowany w postaci zawiesiny charakteryzuje się podobną skutecznością jak pozostałe leki i dobrą tolerancją.</p> <p>Inne opcje terapeutyczne to kaspofungina, worykonazol, echinokandyna, mikafungina, anidulafungina.</p>
	<p><b>Metodyka:</b> nie wskazano  <b>Źródło finansowania:</b> nie wskazano  <b>Poziom dowodów naukowych:</b> nie stosowano</p>
NCCN 2021 (USA)	<p><b>Wytyczne dotyczą prewencji i leczenia infekcji związanych z nowotworami</b></p> <p>W wytycznych odniesiono się do profilaktyki i leczenia zakażeń grzybiczych u pacjentów chorych na nowotwory.</p> <p>W przypadku profilaktyki grzybiczej wytyczne zalecają m. in. stosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- w MDS i AML: pozakonazol (kategoria dowodów 1), worykonazol (kategoria dowodów 2B), flukonazol (kategoria dowodów 2b), echinokandynę (kategoria dowodów 2B), amfoterycyny B (kategoria dowodów 2B)</li> <li>- znacząca GVHD (pacjenci otrzymujący leczenie immunosupresyjne): pozakonazol (kategoria dowodów 1), worykonazol (kategoria dowodów 2B), echinokandynę (kategoria dowodów 2B), amfoterycyny B (kategoria dowodów 2B)</li> </ul>

	<p>W przypadku leczenia zakażeń grzybiczych błony śluzowej jamy ustnej i przełyku wytyczne zalecają m. in. stosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- flukonazolu w ramach I linii leczenia,</li> <li>- <b>worykonazolu</b>, pozakonazolu lub echinokandyny w przypadku oporności na flukonazol.</li> </ul> <p>Dodatkowo w wytycznych zamieszczono informację, że <b>worykonazol</b> jest standardem leczenia w przypadku inwazyjnego zakażenia <i>aspergillosis</i> (kategoria dowodów 1).</p> <p><b>Metodyka:</b> panel ekspertów i przegląd literatury  <b>Źródło finansowania:</b> nie wskazano  <b>Poziom dowodów naukowych:</b>  O ile nie wskazano inaczej, wszystkie powyższe rekomendacje mają kategorię 2a według NCCN: jednolity konsensus NCCN na podstawie dowodów niższego poziomu wskazujący, że interwencja jest odpowiednia.  Kategoria dowodów:  Kategoria 1 - W oparciu o mocne dowody; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji.  Kategoria 2A - W oparciu o dowody niższego poziomu; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji.  Kategoria 2B - W oparciu o dowody niższego poziomu; występuje konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji.  Kategoria 3 - W oparciu o dowody na dowolnym poziomie, występuje niezgodność dotycząca poprawności przedstawionej interwencji.</p>																																																																																																																																																																									
<p>PTHiT/ PTOiHD 2020 (POLSKA)</p>	<p><b>Wytyczne dotyczą leczenia przeciwgrzybiczego u dorosłych i dzieci z nowotworami złośliwymi lub w przypadku przeszczepu HSCT</b></p> <p>1. Wytyczne rekomendują w ramach profilaktyki przeciwgrzybiczej stosowanie:</p> <p><i>u dorosłych:</i></p> <table border="1" data-bbox="400 853 1436 1061"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Lek przeciwgrzybiczy</th> <th rowspan="2">Ostra białaczka</th> <th colspan="2">HTC: faza neutropeniczna</th> <th rowspan="2">Faza GVHD</th> </tr> <tr> <th>Niskie ryzyko IMD</th> <th>Wysokie ryzyko IMD</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Flukonazol, iv/po</td> <td>BI</td> <td>AI</td> <td>DII</td> <td>DII</td> </tr> <tr> <td>Pozakonazol, po (TDM)</td> <td>AI</td> <td>BII</td> <td>BII</td> <td>AI</td> </tr> <tr> <td><b>Worykonazol</b>, iv/po (TDM)</td> <td>BII</td> <td>BI</td> <td>BI</td> <td>BI</td> </tr> <tr> <td>Mykafungina, iv</td> <td>BI</td> <td>BI</td> <td>CI</td> <td>CII</td> </tr> <tr> <td>LAmB/ABLC, iv</td> <td>CII</td> <td>CII</td> <td>CII</td> <td>CI</td> </tr> <tr> <td>Itrakonazol (kapsułki)</td> <td>DII</td> <td>DII</td> <td>DII</td> <td>DII</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>u dzieci:</i></p> <table border="1" data-bbox="400 1111 1444 1265"> <thead> <tr> <th>Lek</th> <th>Grupa wysokiego ryzyka</th> <th>ALLO-HCT, faza neutropeniczna</th> <th>Allo-HCT, GVHD</th> <th>Auto-HCT</th> <th>Profilaktyka wtórna</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Pozakonazol</td> <td>++</td> <td>+</td> <td>++</td> <td></td> <td>+</td> </tr> <tr> <td>Mykafungina</td> <td>+</td> <td>+</td> <td></td> <td>+</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Flukonazol</td> <td>+</td> <td>+</td> <td></td> <td>+</td> <td></td> </tr> <tr> <td><b>Worykonazol</b></td> <td></td> <td>+</td> <td>+</td> <td></td> <td>+</td> </tr> </tbody> </table> <p>2. W przypadku empirycznej terapii przeciwgrzybiczej wytyczne rekomendują stosowanie:</p> <table border="1" data-bbox="400 1314 1436 1646"> <thead> <tr> <th>Lek</th> <th>Dorośli</th> <th>Dzieci</th> <th>Komentarz</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Kaspofungina</td> <td>AI</td> <td>AI</td> <td>Nie działa przeciwko <i>Mucorales</i></td> </tr> <tr> <td>LAmB</td> <td>AI</td> <td>AI</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>ABLC</td> <td>BI</td> <td>BI</td> <td>Toksyczność związana z infuzją</td> </tr> <tr> <td><b>worykonazol</b></td> <td>BI</td> <td>-</td> <td>Nie działa przeciwko <i>Mucorales</i> i wybranym grzybom typu <i>Candida</i></td> </tr> <tr> <td>mykafungina</td> <td>AI</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Itrakonazol</td> <td>DI</td> <td>-</td> <td>Nie działa przeciwko <i>Mucorales</i> i wybranym grzybom typu <i>Candida</i></td> </tr> <tr> <td>flukonazol</td> <td>CI</td> <td>-</td> <td>Nie działa przeciwko <i>Aspergillus</i> i wybranym grzybom typu <i>Candida</i></td> </tr> <tr> <td>D-AmB</td> <td>DII</td> <td>DII</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Terapia skojarzona</td> <td>DIII</td> <td>DIII</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>3. W przypadku leczenia <i>Candida</i> wytyczne rekomendują stosowanie:</p> <table border="1" data-bbox="400 1695 1436 1955"> <thead> <tr> <th>Lek</th> <th><i>Candida</i> spp. (bez rozpoznania)</th> <th><i>C. albicans</i></th> <th><i>C. glabrata</i></th> <th><i>C. krusei</i></th> <th><i>C. parapsilosis</i></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Kaspofungina</td> <td>AII</td> <td>AII</td> <td>AII</td> <td>AIII</td> <td>BIII</td> </tr> <tr> <td>Mykafungina</td> <td>AII</td> <td>AII</td> <td>AII</td> <td>AIII</td> <td>BIII</td> </tr> <tr> <td>Andidulafingina</td> <td>AII</td> <td>AII</td> <td>AIII</td> <td>AIII</td> <td>BIII</td> </tr> <tr> <td><b>Worykonazol</b></td> <td>BII</td> <td>CIII</td> <td>-</td> <td>CIII</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Flukonazol</td> <td>CII</td> <td>CIII</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>AIII</td> </tr> <tr> <td>LAmB</td> <td>AII</td> <td>BII</td> <td>BII</td> <td>BII</td> <td>BII</td> </tr> <tr> <td>ABLC</td> <td>BI</td> <td>BII</td> <td>BII</td> <td>BII</td> <td>BII</td> </tr> <tr> <td>D-AmB</td> <td>CII</td> <td>CII</td> <td>CII</td> <td>CII</td> <td>CII</td> </tr> </tbody> </table> <p>4. W przypadku leczenia <i>Aspergillosis</i> u pacjentów z obniżoną odpornością:</p> <table border="1" data-bbox="400 2004 1436 2027"> <thead> <tr> <th>Lek</th> <th>Dorośli</th> <th>Dzieci</th> <th>Komentarz</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Lek przeciwgrzybiczy	Ostra białaczka	HTC: faza neutropeniczna		Faza GVHD	Niskie ryzyko IMD	Wysokie ryzyko IMD	Flukonazol, iv/po	BI	AI	DII	DII	Pozakonazol, po (TDM)	AI	BII	BII	AI	<b>Worykonazol</b> , iv/po (TDM)	BII	BI	BI	BI	Mykafungina, iv	BI	BI	CI	CII	LAmB/ABLC, iv	CII	CII	CII	CI	Itrakonazol (kapsułki)	DII	DII	DII	DII	Lek	Grupa wysokiego ryzyka	ALLO-HCT, faza neutropeniczna	Allo-HCT, GVHD	Auto-HCT	Profilaktyka wtórna	Pozakonazol	++	+	++		+	Mykafungina	+	+		+		Flukonazol	+	+		+		<b>Worykonazol</b>		+	+		+	Lek	Dorośli	Dzieci	Komentarz	Kaspofungina	AI	AI	Nie działa przeciwko <i>Mucorales</i>	LAmB	AI	AI	-	ABLC	BI	BI	Toksyczność związana z infuzją	<b>worykonazol</b>	BI	-	Nie działa przeciwko <i>Mucorales</i> i wybranym grzybom typu <i>Candida</i>	mykafungina	AI	-	-	Itrakonazol	DI	-	Nie działa przeciwko <i>Mucorales</i> i wybranym grzybom typu <i>Candida</i>	flukonazol	CI	-	Nie działa przeciwko <i>Aspergillus</i> i wybranym grzybom typu <i>Candida</i>	D-AmB	DII	DII	-	Terapia skojarzona	DIII	DIII	-	Lek	<i>Candida</i> spp. (bez rozpoznania)	<i>C. albicans</i>	<i>C. glabrata</i>	<i>C. krusei</i>	<i>C. parapsilosis</i>	Kaspofungina	AII	AII	AII	AIII	BIII	Mykafungina	AII	AII	AII	AIII	BIII	Andidulafingina	AII	AII	AIII	AIII	BIII	<b>Worykonazol</b>	BII	CIII	-	CIII	-	Flukonazol	CII	CIII	-	-	AIII	LAmB	AII	BII	BII	BII	BII	ABLC	BI	BII	BII	BII	BII	D-AmB	CII	CII	CII	CII	CII	Lek	Dorośli	Dzieci	Komentarz				
Lek przeciwgrzybiczy	Ostra białaczka			HTC: faza neutropeniczna			Faza GVHD																																																																																																																																																																			
		Niskie ryzyko IMD	Wysokie ryzyko IMD																																																																																																																																																																							
Flukonazol, iv/po	BI	AI	DII	DII																																																																																																																																																																						
Pozakonazol, po (TDM)	AI	BII	BII	AI																																																																																																																																																																						
<b>Worykonazol</b> , iv/po (TDM)	BII	BI	BI	BI																																																																																																																																																																						
Mykafungina, iv	BI	BI	CI	CII																																																																																																																																																																						
LAmB/ABLC, iv	CII	CII	CII	CI																																																																																																																																																																						
Itrakonazol (kapsułki)	DII	DII	DII	DII																																																																																																																																																																						
Lek	Grupa wysokiego ryzyka	ALLO-HCT, faza neutropeniczna	Allo-HCT, GVHD	Auto-HCT	Profilaktyka wtórna																																																																																																																																																																					
Pozakonazol	++	+	++		+																																																																																																																																																																					
Mykafungina	+	+		+																																																																																																																																																																						
Flukonazol	+	+		+																																																																																																																																																																						
<b>Worykonazol</b>		+	+		+																																																																																																																																																																					
Lek	Dorośli	Dzieci	Komentarz																																																																																																																																																																							
Kaspofungina	AI	AI	Nie działa przeciwko <i>Mucorales</i>																																																																																																																																																																							
LAmB	AI	AI	-																																																																																																																																																																							
ABLC	BI	BI	Toksyczność związana z infuzją																																																																																																																																																																							
<b>worykonazol</b>	BI	-	Nie działa przeciwko <i>Mucorales</i> i wybranym grzybom typu <i>Candida</i>																																																																																																																																																																							
mykafungina	AI	-	-																																																																																																																																																																							
Itrakonazol	DI	-	Nie działa przeciwko <i>Mucorales</i> i wybranym grzybom typu <i>Candida</i>																																																																																																																																																																							
flukonazol	CI	-	Nie działa przeciwko <i>Aspergillus</i> i wybranym grzybom typu <i>Candida</i>																																																																																																																																																																							
D-AmB	DII	DII	-																																																																																																																																																																							
Terapia skojarzona	DIII	DIII	-																																																																																																																																																																							
Lek	<i>Candida</i> spp. (bez rozpoznania)	<i>C. albicans</i>	<i>C. glabrata</i>	<i>C. krusei</i>	<i>C. parapsilosis</i>																																																																																																																																																																					
Kaspofungina	AII	AII	AII	AIII	BIII																																																																																																																																																																					
Mykafungina	AII	AII	AII	AIII	BIII																																																																																																																																																																					
Andidulafingina	AII	AII	AIII	AIII	BIII																																																																																																																																																																					
<b>Worykonazol</b>	BII	CIII	-	CIII	-																																																																																																																																																																					
Flukonazol	CII	CIII	-	-	AIII																																																																																																																																																																					
LAmB	AII	BII	BII	BII	BII																																																																																																																																																																					
ABLC	BI	BII	BII	BII	BII																																																																																																																																																																					
D-AmB	CII	CII	CII	CII	CII																																																																																																																																																																					
Lek	Dorośli	Dzieci	Komentarz																																																																																																																																																																							

	I linia leczenia			
	<b>Worykonazol</b>	AI	AI	-
	Liposomalna amfoterycyna B	AI	BI	-
	Sewukonazol	AI	Bez poziomu dowodów	2 faza badania dla populacji pediatrycznej
	ABLC	BII	BII	-
	D-AmB	DII	DII	-
	Terapia skojarzona			
	LAmB+worykonazol	CII	CII	-
	LAmB+Kaspofungina	CII	CII	-
	Dodatkowo wytyczne rekomendują zastosowanie w ramach I linii leczenia <i>fusariosis</i> i <i>scedosporosis</i> zastosowanie: <b>worykonazolu</b> (AII), LAmB (BII, dla <i>scedosporosis</i> CIII), ABLC (CIII).			
	<b>Metodyka:</b> przegląd literatury <b>Źródło finansowania:</b> brak finansowania <b>Poziom dowodów naukowych:</b>			
	<b>Siła Rekomendacji</b>		<b>Definicja</b>	
	A	Silna poparcie rekomendacji		
	B	Umiarkowane poparcie rekomendacji		
	C	Marginalne poparcie rekomendacji		
	D	Rekomendacja przeciwko zastosowaniu leku		
	<b>Poziom dowodów</b>		<b>Definicja</b>	
	I	Dowody naukowe z co najmniej 1 dobrze zaprojektowanego badania RCT, CT (zorientowane na pierwszorzędowy punkt końcowy badania)		
	II	Dowody naukowe z co najmniej 1 dobrze zaprojektowanego badania klinicznego (włączając drugorzędowe punkty końcowe), bez randomizacji, kohortowe lub kontrolowane badania kliniczne (najlepiej prowadzone w więcej niż 1 ośrodku)		
	III	Dowody oparte na opinii ekspertów, opisy przypadków, raporty komisji eksperckich		
ESCID-ECMM 2019 (MIĘDZYNARODOWE)	<b>Wytyczne dotyczą m. in. zasad postępowania w przypadku inwazyjnego <i>Aspergillois</i> u noworodków i dzieci</b>			
	❖ <i>W ramach profilaktyki</i> W przypadku populacji pediatrycznej o wysokim ryzyku (tj. u pacjentów po Allo-HSCT, w fazie przed przeszczepem i w fazie po przeszczepie; z GVHD i zwiększoną immunosupresją; z białaczką de novo lub nawracającą; z zespołami niewydolności szpiku kostnego z długotrwałą i głęboką granulocytopenią) rozwinięcia <i>Aspergillois</i> wytyczne zalecają stosowanie: itrakonazolu (A/B, II), pozakonazolu (A, II), <b>worykonazolu</b> (A, II), liposomalnej amfoterycyny B (B, II/III), mykafunginy (B, II/III), liposomalnej amfoterycyny B w aerozolu (C, II/III). W przewlekłej chorobie ziarniniakowej wytyczne zalecają stosowanie: itrakonazolu (A, II), pozakonazolu (A, III), interferonu-γ 50 µg (B, II).			
	❖ <i>W ramach podstawowej terapii (udowodniony lub prawdopodobny <i>Aspergillois</i>)</i> W przypadku pacjentów po HSCT; z zespołami nowotworowymi i z niewydolnością szpiku kostnego; po przeszczepie narządu litego; z przewlekłą chorobą ziarniniakową wytyczne zalecają stosowanie: <b>worykonazolu</b> (A, II), liposomalnej amfoterycyny B (B, II), kaspofunginy (C, II), L-AmB + echinokandyny (C, II), kompleksu lipidowego amfoterycyny B (C, III), itrakonazolu iv (C, III), dezokycholanu amfoterycyny B (D, II) lub dyspersji koloidalnej amfoterycyny B (D, II).			
	❖ <i>W ramach leczenia ratunkowego (oporny, udowodniony lub prawdopodobny <i>Aspergillois</i>)</i> W przypadku pacjentów po HSCT i z zespołami niewydolności szpiku kostnego zalecają zastosowanie: <b>worykonazolu</b> (A, II), liposomalnej amfoterycyny B (B, II), kompleksu lipidowego amfoterycyny B (B, II), kaspofunginy (B, II), pozakonazolu (B, II), L-AmB + echinokandyny (C, II), mykafunginy (C, II), worykonazolu+ echinokandyny (C, II), itrakonazolu (C, III), dyspersji koloidalnej amfoterycyny B (D, II) lub dezokycholanu amfoterycyny B (D, II).			
	<b>Metodyka:</b> przegląd literatury i panel ekspertów <b>Źródło finansowania:</b> the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and the ECMM. <b>Poziom dowodów:</b>			
	<b>Siła Rekomendacji</b>		<b>Definicja</b>	
	A	Silna poparcie rekomendacji		
	B	Umiarkowane poparcie rekomendacji		
	C	Marginalne poparcie rekomendacji		
	D	Rekomendacja przeciwko zastosowaniu leku		
<b>Poziom dowodów</b>		<b>Definicja</b>		
I	Dowody naukowe z co najmniej 1 dobrze zaprojektowanego badania RCT, CT (zorientowane na pierwszorzędowy punkt końcowy badania)			
II	Dowody naukowe z co najmniej 1 dobrze zaprojektowanego badania klinicznego (włączając drugorzędowe punkty końcowe), bez randomizacji, kohortowe lub kontrolowane badania kliniczne (najlepiej prowadzone w więcej niż 1 ośrodku)			
III	Dowody oparte na opinii ekspertów, opisy przypadków, raporty komisji eksperckich			
<b>Dodany indeks</b>				
r	Metaanalizy lub przeglądy systematyczne badań RCT			

	t	Wyniki z różnych kohort pacjentów lub o podobnej sytuacji dotyczącej statusu immunologicznego			
AST 2019 (USA)	<p><b>Wytyczne dotyczą leczenia inwazyjnego <i>Aspergillus</i> u biorców przeszczepu narządu łitego</b></p> <p><i>Wytyczne wskazują m.in. że w leczeniu IA:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Worykonazol</b> jest lekiem pierwszego wyboru w leczeniu wszystkich form <i>Aspergillus</i> (rekomendacja silna; poziom dowodów wysoki)</li> <li>• Za alternatywne leki można uznać izawukonazol i preparaty lipidowe AmBm najlepiej -AmB (rekomendacja silna; poziom dowodów umiarkowany).</li> <li>• Pozakonazol można rozważyć w terapii ratunkowej u pacjentów po niepowodzeniu lub którzy nie tolerują leków z pierwszej linii (rekomendacja silna, poziom dowodów niski)</li> <li>• Pierwotna terapia echinokandyną nie jest zalecana (rekomendacja silna; poziom dowodów niski). Jednak echinokandyne można rozważyć w przypadku, gdy inne leki są przeciwwskazane (rekomendacja słaba; poziom dowodów niski)</li> </ul> <p><i>Wytyczne wskazują m.in. że w profilaktyce IA po przeszczepie wątroby:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• W celowanej profilaktyce IA u biorców przeszczepu wątroby zaleca się stosowanie anidulafunginy, mykafunginy lub kaspofunginy w standardowej dawce lub worykonazolu (rekomendacja silna, poziom dowodów wysoki)</li> <li>• Można rozważyć profilaktykę celowaną z użyciem preparatu lipidowego amfoterycyny B w dawkach w zakresie 3-5 mg/kg (rekomendacja słaba; poziom dowodów umiarkowany)</li> <li>• Profilaktyka powinna być kontynuowana przez 14-21 dni (rekomendacja silna, poziom dowodów wysoki)</li> </ul> <p><i>Wytyczne wskazują m.in. że w odniesieniu do wyboru leków przeciwko IA u biorców przeszczepu płuca:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Brak jest danych dotyczących stosowania wziewnej amfoterycyny (lipidu lub dezoksycholanu) w leczeniu zapobiegawczym (tj. dodatni wynik hodowli <i>Aspergillus</i> lub dodatni wynik BAL GM) i należy je stosować ostrożnie w tym przypadku (rekomendacja silna; poziom dowodów niski)</li> <li>• Amfoterycyna B w postaci wziewnej lub preparat lipidowy amfoterycyny B mogą być stosowane w celowanej profilaktyce pooperacyjnej u pacjentów z ryzykiem rozwoju IA. Należy zachować ostrożność u biorców przeszczepu jednego płuca. Dawka D-AmB może wahać się od 20 mg do 25 mg/d trzy razy dziennie. Czas trwania profilaktyki powinien być ustalany na podstawie okresowych inspekcji dróg oddechowych, hodowli grzybów nadzoru układu oddechowego oraz klinicznych czynników ryzyka (rekomendacja słaba; poziom dowodów niski).</li> <li>• Nebulizowany ABLC można stosować w dawce 50 mg raz na dwa dni przez dwa tygodnie, a następnie raz w tygodniu przez co najmniej 13 tygodni (rekomendacja słaba; poziom dowodów niski).</li> <li>• Nebulizowana L-AmB może być podawana w dawce 25 mg trzy razy w tygodniu przez dwa miesiące, następnie co tydzień przez 6 miesięcy, a następnie dwa razy w miesiącu (rekomendacja słaba; poziom dowodów niski).</li> <li>• Można zastosować ogólnoustrojowe środki przeciwgrzybicze działające przeciwko <i>Aspergillus</i>, takie jak <b>worykonazol</b> (6 mg/kg w dwóch dawkach, a następnie 4 mg co 12 godzin), itraconazol (200 mg co 12 godzin) lub posakonazol (300 mg/d tabletki o opóźnionym uwalnianiu). stosowany w profilaktyce lub terapii zapobiegawczej.</li> <li>• Alternatywy dla <b>worykonazolu</b> mogą obejmować pozakonazol lub izawukonazol (rekomendacja słaba; poziom dowodów niski).</li> </ul> <p><i>W przypadku pacjentów po przeszczepie serca wytyczne zalecają profilaktykę celowaną itraconazolem lub worykonazolem w dawce 4 mg/kg dwa razy dziennie przez 50-150 dni lub echinokandydami do 120 dni (rekomendacja silna, poziom dowodów niski).</i></p>				
	<p><b>Metodyka:</b> nie wskazano</p> <p><b>Źródło finansowania:</b> American Society of Transplantation</p> <p><b>Poziom dowodów:</b> nie wyjaśniono</p>				
	ECIL 2018 (EUROPEJSKIE)	<p><b>Wytyczne dotyczą pierwotnej profilaktyki przeciwgrzybiczej u dorosłych pacjentów hematologicznych</b></p> <p>Wytyczne w ramach pierwotnej profilaktyki przeciwgrzybiczej u dorosłych pacjentów z AML i MDS poddanych intensywnej chemioterapii indukującej remisję zalecają stosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pozakonazolu (A-I)</li> <li>• Flukonazolu (B-I)</li> <li>• Itraconazolu doustnie (B-I)</li> <li>• <b>Worykonazolu</b> (B-II)</li> <li>• Echinokandy (C-II)</li> <li>• Liposomalnej amfoterycyny B (C-II)</li> <li>• Preparatu lipidowego amfoterycyny B (C-II)</li> <li>• Areozolowanej liposomalnej amfoterycyny B (B-I)</li> <li>• Deoksycholanu amfoterycyny B (przeciwko stosowaniu, A-II)</li> <li>• dezoksycholanu amfoterycyny B w aerozolu (przeciwko stosowaniu, A-I)</li> </ul>			
<p><b>Metodyka:</b> panel ekspertów i przegląd literatury</p> <p><b>Źródło finansowania:</b> educational grants from Astellas Pharma, Gilead Sciences, Merck and Pfizer.</p> <p><b>Poziom dowodów:</b></p>					
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Siła Rekomendacji</th> <th>Definicja</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>Dobre dowody na poparcie zalecenia lub przeciw stosowaniu</td> </tr> </tbody> </table>		Siła Rekomendacji	Definicja	A	Dobre dowody na poparcie zalecenia lub przeciw stosowaniu
Siła Rekomendacji	Definicja				
A	Dobre dowody na poparcie zalecenia lub przeciw stosowaniu				



	B	Umiarkowane dowody na poparcie zalecenia lb przeciw stosowaniu
	C	Słabe dowody na poparcie rekomendacji
	<b>Poziom dowodów</b>	<b>Definicja</b>
	I	Dowody naukowe z co najmniej 1 dobrze zaprojektowanego badania RCT
	II	Dowody naukowe z co najmniej 1 dobrze zaprojektowanego badania klinicznego bez randomizacji, (kohortowe lub kontrolowane badania kliniczne najlepiej prowadzone w więcej niż 1 ośrodku)
	III	Dowody oparte na opinii ekspertów, opisy przypadków, raporty komisji eksperckich
<p><b>Skróty:</b> AML - ostra białaczka szpikowa (ang. <i>acute myeloblastic leukemia</i>); MDS – zespoły mielodysplastyczne, GVHD - choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. <i>graft-versus-host disease</i>), IA – <i>Aspergillois</i>, TDM – monitorowanie leków terapeutycznych (ang. <i>therapeutic drug monitoring</i>), LAmB – liposomalna amfoterycyna B, ALBC – preparat lipidowy amfoterycyny B, D-AmB – deoksycholan amfoterycyny B, NCCN - National Comprehensive Cancer Network, PTHiT – Polskie Towarzystwo Hematologii i Transfuzjologii, PTOiHD – Polskie Towarzystwo Onkologii i Hematologii Dziecięcej, ESCID-ECMM – The European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases, the European Confederation of Medical Mycology, ECIL - European Conference on Infections in Leukaemia, AST - American Society of Transplantation, PTN – Polskie Towarzystwo Neurologiczne</p>		

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 nowych wytycznych klinicznych dotyczących profilaktyki i leczenia u pacjentów wysokiego ryzyka leczonych immunosupresyjnie, z zakażeniami (typu HIV), z nowotworami zaburzeniami metabolicznymi i chorobami z autoimmunizacji.

Jedne wytyczne dotyczą zasad opieki nad pacjentami zakażonymi wirusem HIV (PTN\_AIDS 2021). Wskazują one, że lekiem z wyboru, najlepiej tolerowanym, stosowanym w leczeniu kandydozy jamy ustnej i gardła jest flukonazol. Do grupy azoli zalicza się również ketokonazol i itraconazol, charakteryzujące się podobną skutecznością jak flukonazol, ale gorszą tolerancją. Pozakonazol nowo zarejestrowany preparat przeciwgrzybiczy należący do grupy azoli stosowany w postaci zawiesiny charakteryzuje się podobną skutecznością jak pozostałe leki i dobrą tolerancją. Inne opcje terapeutyczne to kaspofungina, **worykonazol**, echinokandyna, mikafungina, anidulafungina.

Cztery wytyczne dotyczą prewencji i leczenia infekcji związanych z nowotworami (NCCN 2021, PTHiT/PTOiHD 2020, ESCID-ECMM 2019, ECIL 2018). Wytyczne te wskazują **worykonazol** jako jedną z opcji terapeutycznych zarówno w profilaktyce jak i leczeniu inwazyjnych zakażeń grzybiczych u pacjentów hematologicznych.

Wytyczne AST 2019 dotyczą leczenia inwazyjnego *Aspergillois* u biorców przeszczepu narządu litego. Zalecają one stosowanie **worykonazolu** jako leku pierwszego wyboru w leczeniu wszystkich form *Aspergillois*. Natomiast w profilaktyce po przeszczepie płuc i wątroby wymieniają **worykonazol** jako jedną z opcji terapeutycznych.

Wytyczne opisane w poprzednim opracowaniu są zgodne z tymi odnalezionymi na potrzeby niniejszej oceny.

### 3. Wskazanie dowodów naukowych

#### 3.1. Profilaktyka inwazyjnych zakażeń grzybiczych u pacjentów wysokiego ryzyka z zespołami przebiegającymi z niedoborami odporności

##### 3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Analitycy Agencji przeprowadzili aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2018 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego zawierającego worykonazol (voriconazol) we wskazaniu innym niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, tj. profilaktyka inwazyjnych zakażeń grzybiczych u pacjentów wysokiego ryzyka z zespołami przebiegającymi z niedoborami odporności. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 20.07.2021 r. w bazach medycznych MEDLINE (via Pubmed), EMBASE oraz Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 18.12.2018 r., tj. do aneksu włączano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu OT.4321.36.2018.

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:** bez ograniczeń.

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

**Typ badań:** dowody naukowe z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności wg Wytocznych HTA.

**Inne:** publikacje w języku angielskim i polskim; dostępne w postaci pełnego tekstu; badania, w których worykonazol przyjmowało co najmniej 100 pacjentów (dot. badań obserwacyjnych retrospektywnych).

Przeprowadzoną strategię wyszukiwania przedstawiono w załączniku nr 5.2. do niniejszego opracowania.

##### 3.1.2. Opis badań włączonych do analizy

Do niniejszego opracowania włączono 4 badania pierwotne:

- Kandaarava 2020 – badanie eksperymentalne porównujące profilaktyczne stosowanie worykonazolu w dwóch dawkach (niskiej i wysokiej) w populacji pediatrycznej ze złośliwymi chorobami hematologicznymi podczas chemioterapii.
- Samanta 2020 – obserwacyjne badanie retrospektywne porównujące profilaktyczne podawanie leków przeciwgrzybiczych (worykonazol vs izawukonazol) wśród pacjentów poddanych przeszczepieniu płuc.
- Rodriguez-Veiga 2019 – obserwacyjne badanie retrospektywne porównujące profilaktyczne podawanie leków przeciwgrzybiczych (flukonazol vs itraconazol vs worykonazol) wśród pacjentów w trakcie stosowania chemioterapii w związku z ostrą białaczką szpikową.
- Tsutsumi 2019 – obserwacyjne badanie retrospektywne porównujące profilaktyczne podawanie leków przeciwgrzybiczych (worykonazol vs azole I generacji, tj. flukonazol i itraconazol) wśród pacjentów w trakcie stosowania chemioterapii w związku z ostrą białaczką szpikową/zespołem mielodysplastycznym.

Do niniejszego opracowania włączono również 1 przegląd systematyczny opublikowany po 2018 roku:

- Zeng 2021 – przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową, w którym przedstawiono porównanie efektywności stosowania triazoli, polienów i echinokandyn u pacjentów w profilaktyce inwazyjnych zakażeń grzybiczych (IFI).

Wykluczano badania dotyczące stosowania worykonazolu we wskazaniu zarejestrowanym np.: „zapobieganie inwazyjnym zakażeniom grzybiczym u pacjentów wysokiego ryzyka po allogenicznym przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych (HSCT, ang. *Hematopoietic Stem Cell Transplantation*)” bądź innych niż w zleceniu wskazań.

**Tabela 2. Skrócowa charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego**

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>Kandaurava 2020</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> autorzy badania nie otrzymywali zewnętrznego wsparcia finansowego</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Badanie eksperymentalne,</li> <li>VOR doustnie jako profilaktyka przeciwgrzybicza w okresie indukcji chemioterapii lub w okresie neutropenii indukowanej chemioterapią (w przypadku braku możliwości przyjmowania VOR doustnie, podawany był on dożylnie),</li> <li>po każdym bloku chemioterapii pacjent był na nowo randomizowany do jednej z 2 badanych grup,</li> <li>VOR doustnie w wysokiej dawce: 9 mg/kg m.c. 2 razy dziennie (dzieci w wieku 2-11 lat oraz nastolatki w wieku 12-14 lat o wadze &lt;50 kg) lub w dawce 4 mg/kg m.c. 2 razy dziennie (nastolatki w wieku 12-14 lat o wadze ≥50 kg i u wszystkich nastolatków powyżej 14 r.ż.),</li> <li>VOR doustnie w niskiej dawce: 4 mg/kg m.c. 2 razy dziennie (dzieci w wieku 2-11 lat oraz nastolatki w wieku 12-14 lat o wadze &lt;50 kg) lub w dawce 3 mg/kg m.c. 2 razy dziennie (nastolatki w wieku 12-14 lat o wadze ≥50 kg i u wszystkich nastolatków powyżej 14 r.ż.).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>21 pacjentów w wieku 2-18 lat ze złośliwymi chorobami hematologicznymi: 15 osób (71%) miało ostrą białaczkę szpikową, 5 osób (24%) miało nawrót ostrej białaczki (w tym: 4 os. miały nawrót białaczki szpikowej, a 1 osoba (5%) miała nawrót białaczki limfoblastycznej), a 1 osoba miała chłoniaka nie-Hodgkina</li> <li>pacjenci z oznakami infekcji na początku profilaktyki byli wykluczani z badania.</li> </ul> <p><u>Liczebność populacji:</u> 40 epizodów profilaktyki VOR u 21 pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>20 epizodów w grupie wysokiej dawki VOR,</li> <li>20 epizodów w grupie niskiej dawki VOR.</li> </ul>	<p>M.in.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>skuteczność profilaktyki definiowana jako brak rozwinięcia prawdopodobnego lub potwierzonego inwazyjnego zakażenia grzybiczego,</li> <li>bezpieczeństwo.</li> </ul>
<p><b>Samanta 2020</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> granty z Astellas, Pfizer i National Institutes of Health (USA)</p>	<p><u>Badanie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>retrospektywne;</li> <li>jednoośrodkowe;</li> <li>okres objęty badaniem: wrzesień 2013 – luty 2018,</li> <li>interwencja: profilaktyka przeciwgrzybicza u osób po transplantacji płuc: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ 09.2013-09.2015 worykonazol;</li> <li>✓ 08.2015-02.2018 izawukonazol;</li> </ul> </li> <li>cel: porównanie skuteczności, bezpieczeństwa i tolerancji na przeciwgrzybicze leczenie profilaktyczne;</li> <li>typ hipotezy: b.d.</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek ≥ powyżej 18 lat;</li> <li>osoby poddane transplantacji płuc między 01.09.2013 i 28.02.2018 r.***</li> <li>stosowanie leczenia profilaktycznego worykonazolem lub izawukonazolem przez min. 5 dni.</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>gr. stosująca worykonazol: 156 os.</li> <li>gr. stosująca izawukonazol: 144 os.</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wystąpienie zdarzenia bIFI podczas profilaktyki worykonazolem lub izawukonazolem.</li> </ul> <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zdarzenia IFI po 6 mies.;</li> <li>zdarzenia IFI po 12 mies.;</li> </ul> <p>zdarzenia niepożądane wymagające przerwania leczenia profilaktycznego.</p>
<p><b>Tsutsumi 2019</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> nie wskazano (autorzy badania zadeklarowali brak konfliktu interesów)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Badanie retrospektywne oparte na danych z rejestru japońskiego,</li> <li>pacjenci, którzy mieli podawany jeden z trzech doustnych leków przeciwgrzybiczych: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ gr. VOR: worykonazol,</li> <li>✓ gr. azoli I generacji: flukonazol lub itraconazol,</li> </ul> </li> <li>a ich podawanie rozpoczęło się w ciągu 7 dni po pierwszym podaniu chemioterapii i było kontynuowane przez 3 dni lub dłużej,</li> <li>przeprowadzono również analizę w podgrupach w podziale na: wiek</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wiek ≥18 lat,</li> <li>osoby z ostrą białaczką szpikową lub zespołem mielodysplastycznym,</li> <li>leczenie przeciwnowotworowe.</li> </ul> <p><u>Liczebność populacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ogółem: 5 571 os.</li> <li>VOR: 471 os.</li> <li>azole I generacji: 5 046 os., w tym: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ flukonazol: 2 447 os.</li> <li>✓ itraconazol: 2 599 os.</li> </ul> </li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>odsetek pacjentów, którzy przeszli na leki przeciwgrzybicze podawane dożylnie 30 dni po rozpoczęciu chemioterapii i rozpoczęciu doustnej profilaktyki przeciwgrzybiczej.</li> </ul> <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>długość hospitalizacji,</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	(osoby <65 r.ż. i ≥65 r.ż.) oraz czas do rozpoczęcia przyjmowania doustnych leków przeciwgrzybiczych (0-3 dni oraz 4-7 dni po rozpoczęciu chemioterapii)		• śmiertelność wewnątrzszpitalna.
<b>Rodriguez-Veiga 2019</b>  <u>Źródło finansowania:</u> Asociacion Medicina e Investigacion (A.M.I.), grant 2012/2013 z Insituto de Investigacion Sanitaria La Fe, grant Pfizer Inc.	<u>Badanie:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>retrospektywne;</li> <li>jednoośrodkowe;</li> <li>kohortowe (3 grupy);</li> <li>okres objęty badaniem: styczeń 2004 – grudzień 2015,</li> <li>interwencja: profilaktyka przeciwgrzybicza w trakcie stosowania chemioterapii do czasu regeneracji szpiku kostnego:               <ul style="list-style-type: none"> <li>01.2004-12.2005 flukonazol (100 mg/dzień) doustnie;</li> <li>01.2006-12.2012 itrakonazol (200 mg/dzień) dożylnie;</li> <li>01.2013-12.2015 worykonazol (200 mg/2 x dziennie) doustnie.</li> </ul> </li> <li>cel: występowanie i wyniki kliniczne dla IFD u pacjentów z AML poddawanych intensywnej indukującej i konsolidującej chemioterapii typ hipotezy: b.d.</li> </ul>	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>rozpoznanie ostrej białaczki szpikowej (AML) z wyłączeniem ostrej białaczki promielocytowej;</li> <li>wiek ≤65 roku życia;</li> <li>stosowanie inwazyjnej chemioterapii indukcyjnej**</li> </ul> <u>Kryteria wyłączenia:</u> b.d.  <u>Liczba pacjentów:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>gr. stosująca flukonazol: 35 os.</li> <li>gr. stosująca itrakonazolu: 114 os.</li> <li>gr. stosująca worykonazol: 127 os.</li> <li>inne środki profilaktyczne: 9 os.</li> </ul>	<u>Pierwszorzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>surowy wskaźnik wystąpienia IFD (możliwe, prawdopodobne i potwierdzone) dla wszystkich cykli chemioterapii*.</li> </ul> <u>Drugorzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>typ IFD (rodzaj szczepu, miejsce infekcji oraz zgodność z kryteriami EORTC);</li> <li>toksyczność limitująca dawkę (DLT) dla analizowanych leków.</li> </ul> Dodatkowo: <ul style="list-style-type: none"> <li>śmiertelność dla każdej fazy chemioterapii;</li> <li>śmiertelność w związku z IFD;</li> <li>współczynnik remisji całkowitej (CR) z/bez pełnej regeneracji hematologicznej, zgodnie z kryteriami Chesona;</li> <li>liczba terapii przeciwgrzybiczej o charakterze nieprofilaktycznym;</li> <li>czas hospitalizacji.</li> </ul>

bIFI – inwazyjne zakażenie grzybicze po przerwaniu/po zastosowaniu leków przeciwgrzybiczych (ang. breakthrough invasive fungal infection); IFD – inwazyjna choroba grzybicza (ang. invasive fungal disease); DLT – ang. dose-limiting toxicity, toksyczność limitująca dawkę zdefiniowana jako dostosowanie dawki lub zakończenie leczenia lekiem przeciwgrzybiczym w związku z jego toksycznością; IFI – inwazyjne zakażenie grzybicze (ang. invasive fungal infection);

\* u pacjentów z opornym/odpornym na leczenie AML lub z wystąpieniem IFD podczas danego cyklu chemioterapii, kolejne cykle nie były uwzględniane w analizie

\*\* Chemioterapię stanowił schemat 3+7 (idarubicyna 12 mg/m<sup>2</sup> x 3 dni + Ara-C (cytarabina) 200 mg/m<sup>2</sup> w ciągłej perfuzji x 7 dni) lub mitoksantron + cytarabina (MTZ + Ara-C). Pierwszy cykl konsolidujący stanowił schemat 3+7 lub MTZ+Ara-C (149, 25% pts) lub cytarabina wysokodawkowa (3 g/m<sup>2</sup>/12h w 1., 3. i 5. dniu; 1,5 g/m<sup>2</sup> u osób powyżej 60 rż. (HiDAC). W kolejnych cyklach konsolidujących stosowano HiDAC.

\*\*\* W ramach terapii immunosupresyjnej prowadzonej w związku z procesem przeszczepu narządu stosowano: przedoperacyjnie: metyloprednisolon, w trakcie operacji: alemtuzumab lub bazyliksymab pooperacyjnie: takrolimus, mykofenolan i prednizon.

Tabela 3. Charakterystyka przeglądu systematycznego włączonego do analizy

Badanie	Metodyka	Kryteria kwalifikacji	Wyniki i wniosku
<b>Zeng 2021</b>  <u>Źródło finansowania:</u> brak	<u>Typ badania:</u> przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową zgodnie z metodologią Cochrane Collaboration.  <u>Cel badania:</u> ocena profilaktyki triazoli (w tym worykonazol), polienów i echinokandyn w porównaniu z placebo lub innymi lekami stosowanymi w profilaktyce	Kryteria włączenia badań do analizy: <ul style="list-style-type: none"> <li>osoby dorosłe z nowotworami hematologicznymi, otrzymujący intensywną chemioterapię przeciwnowotworową na remisję choroby lub HSCT;</li> <li>badania RCT porównujące leki przeciwgrzybicze z placebo lub między sobą jako profilaktyka IFI,</li> <li>występowanie jednego z punktów końcowych (wymienione niżej)</li> <li>publikacja w języku angielskim.</li> </ul> Kryteria wykluczenia badań z analizy:	<u>Liczba badań włączonych do metaanalizy:</u> 35 RCT (w tym 6 RCT, w których jedną z interwencji był worykonazol).  <u>Liczba pacjentów:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>łącznie: 8 513 osoby (liczebność w poszczególnych badaniach: od 25 do 602 uczestników),</li> <li>badania w których jedną z interwencji był worykonazol – stosowało go łącznie 700 os. (liczebność pacjentów stosujących worykonazol w poszczególnych badaniach wahała się od 10 do 305 osób).</li> </ul>

<p>przeciwgrzybiczej.</p> <p><u>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem:</u> opublikowanych do kwietnia 2020 r. w bazach PubMed, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials</p> <p><u>Metoda syntezy wyników:</u> metaanaliza sieciowa z efektami losowymi (ang. random-effects model)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• brak wystarczających danych lub informacji uzupełniającej od autora badania;</li> <li>• badania o charakterze duplikatów z niewystarczającymi danymi.</li> </ul> <p>W ramach bezpośredniego porównania efektów terapeutycznych oraz metaanalizy sieciowej przedstawiono wyniki dla poniższych punktów końcowych:</p> <p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wystąpienie lub prawdopodobne wystąpienie IFI.</li> </ul> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wystąpienie IFI związane z inwazyjną aspergilozą,</li> <li>• wystąpienie IFI związane z inwazyjną kandydozą,</li> <li>• śmiertelność całkowita,</li> <li>• śmiertelność związana z wystąpieniem IFI,</li> <li>• zdarzenia niepożądane,</li> <li>• przerwanie leczenia związane ze zdarzeniami niepożądanymi,</li> <li>• zdarzenia wymagające leczenia nieprofilaktycznego,</li> <li>• pozytywnie zakończone leczenie.</li> </ul>	
IFI – inwazyjna infekcja grzybicza (ang. invasive fungal infection)		

❖ **Zeng 2021****Wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa**Udowodnione lub prawdopodobne inwazyjne zakażenie grzybicze

Poniżej przedstawiono oszacowania ilorazu szans dla worykonazolu w bezpośrednim porównaniu efektów terapeutycznych i z sieciowych metaanaliz dla pierwszorzędowego punktu końcowego (udowodnione lub prawdopodobne inwazyjne zakażenie grzybicze) w porównaniu z placebo i innymi lekami.

**Tabela 4. Zestawienie OR porównań worykonazolu i pozostałych leków stosowanych w profilaktyce zakażeń grzybiczych dla pierwszorzędowego punktu końcowego**

Komparator	Porównanie bezpośrednie OR (95% CI)	Metaanaliza sieciowa OR (95% CrI)
worykonazol vs flukonazol	0,93 (0,53–1,62)	0,73 (0,31–1,38)
worykonazol vs itraconazol	0,48 (0,13–1,72)	0,98 (0,40–1,92)
worykonazol vs pozakonazol	-	2,85 (0,83–7,08)
amfoterycyna B vs worykonazol	1,40 (0,35–5,52)	1,96 (0,80–4,06)
kaspofungina vs worykonazol	-	0,87 (0,23–2,41)
mykafungina vs worykonazol	-	1,32 (0,30–4,01)
placebo vs worykonazol	-	<b>3,40 (1,41–7,14)</b>

OR – iloraz szans (ang. odds ratio), CI – przedział ufności (ang. confidence interval), CrI – przedział ufności dla statystyk bayesowskich (ang. credible interval)

Istotnie statystycznie wyniki dla worykonazolu dla pierwszorzędowego punktu końcowego wykazano wyłącznie dla porównania z placebo w ramach metaanalizy sieciowej. W ramieniu placebo obserwowano istotnie częściej przypadki wystąpienia IFI (OR=3,40 [95%CrI: 1,41;7,14]) w porównaniu z profilaktyką worykonazolem.

Przedstawiono hierarchię ocenianych leków stosowanych w profilaktyce inwazyjnych zakażeń grzybiczych na podstawie rankingu SUCRA. Prawdopodobieństwo przyznania najwyższej pozycji w rankingu otrzymał pozakonazol (99,2%), dalej worykonazol (77,9%), itraconazol (66,0%), flukonazol (45,1%), kaspofungina (44,0%), mykafungina (38,5%) i amfoterycyna B (24,5%).

Pozostałe punkty końcowe

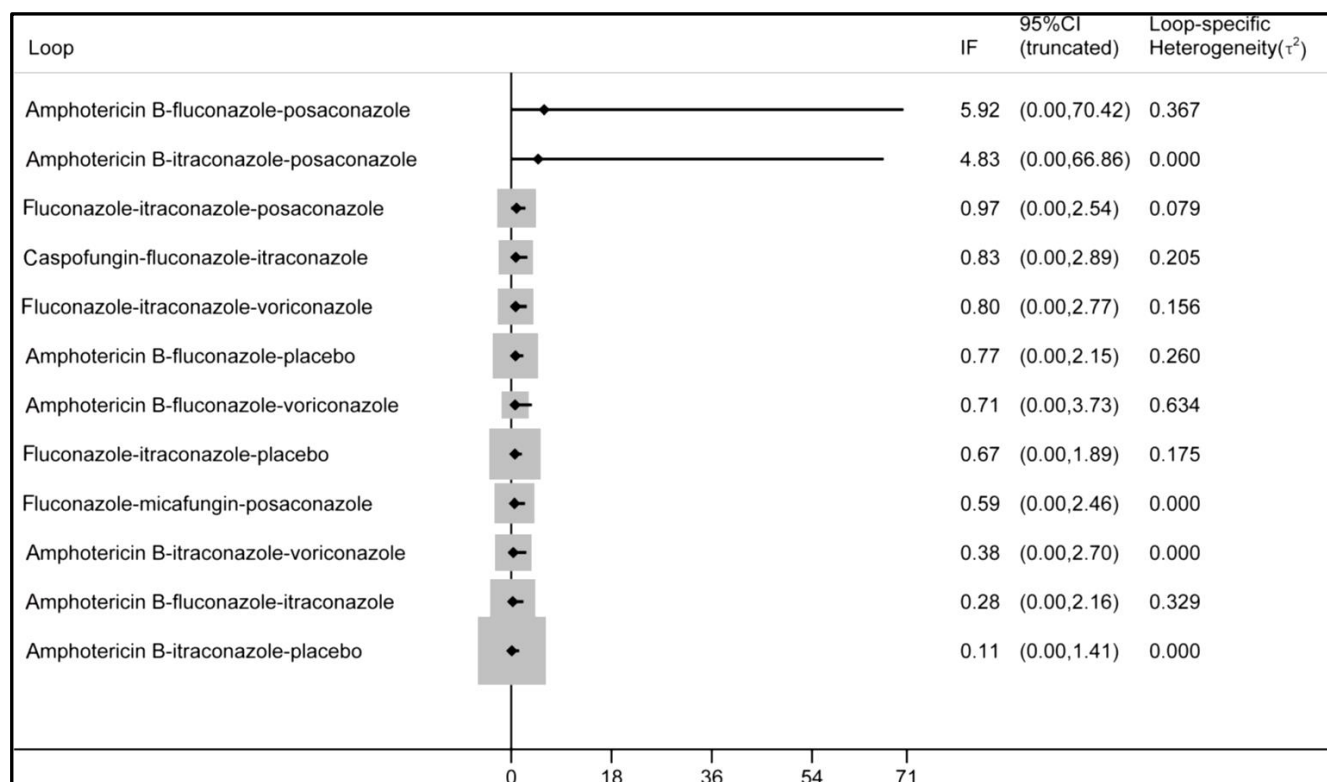
Wykonana metaanaliza sieciowa wykazała, iż flukonazol (OR, 0,08; 95% CI, 0,01–0,27), itraconazol (OR, 0,13; 95% CI, 0,01–0,44), worykonazol (OR, 15,07; 95% CI, 1,09–76,67), amfoterycyna B (OR 38,32; 95% CI 2,97–184,9), mykafungina (OR 41,39; 95% CI 2,43–212,8) i placebo (OR 4,78; 95% CI 4,08–218,0), ale nie kaspofungina (OR 24,43; 95% CI 0,98–139,1) zwiększały częstość występowania inwazyjnej infekcji grzybiczej (IFI) związanej z wystąpieniem inwazyjnej aspergilozy (IA) w porównaniu z pozakonazolem. Itraconazol

zmniejszyła częstość występowania IFI związanych z wystąpieniem zakażeń grzybami *Candida* (IC) w porównaniu z placebo (OR 8,27; 95% CI 1,51–26,57).

Ponadto wykazano, iż flukonazol (OR 0,35; 95% CI 0,08–0,96), itraconazol (OR 0,33; 95% CI 0,07–0,94), amfoterycyna B (OR 4,49; 95% CI 1,04–13,86) i placebo (OR 4,98; 95% CI 1,16–15,28), ale nie worykonazol (OR 3,34; 95% CI 0,67–10,58), kaspofungina (OR 4,34; 95% CI 0,54–16,84) i mykafungina (OR 3,23; 95% CI 0,85–9,95) zwiększyła śmiertelność ogólną w porównaniu z pozakonazolem. Itraconazol zmniejszyła śmiertelność związaną z wystąpieniem IFI w porównaniu z placebo (OR 3,39; 95% CI 1,07–8,30). Wykazano również, że leczenie flukonazolem i worykonazolem było nadrzędne (ang. superior) w stosunku do posakonazolu (OR 6,58; 95% CI 1,07–18,26) i amfoterycyny B (OR 14,84; 95% CI 1,40–48,77).

Zastosowanie flukonazolu (OR, 0,02; 95% CI, 0,00–0,03), itraconazolu (OR, 0,01; 95% CI, 0,00–0,02), posakonazolu (OR, 0,02; 95% CI, 0,00–0,03), worykonazolu (OR 0,005; 95% CI 0,00–0,01), amfoterycyny B (OR 0,004; 95% CI 0,00–0,01) i kaspofunginy (OR 0,05; 95% CI 0,00–0,42), ale nie mykafunginy (OR 1,39; 95% CI 0,00–1,52) wiązało się z mniejszą częstością wystąpienia zdarzeń niepożądanych w porównaniu z placebo. Flukonazol (OR, 0,12; 95% CI, 0,00–0,61), itraconazol (OR, 0,06; 95% CI, 0,00–0,29), posakonazol (OR, 0,07; 95% CI, 0,00–0,37), worykonazol (OR 0,05 95% CI 0,00–0,23) i amfoterycyna B (OR 0,04; 95% CI 0,00–0,19), ale nie kaspofungina (OR 0,66; 95% CI 0,00–1,35) zmniejszyły częstość występowania zdarzeń niepożądanych w porównaniu z mykafunginą. Natomiast leczenie flukonazolem wiązało się ze zwiększoną częstością występowania zdarzeń niepożądanych w porównaniu z amfoterycyną B (OR 4,15; 95% CI 1,20–12,08).

Poniżej przedstawiono wykres wyników dla potwierdzonego lub prawdopodobnego wystąpienia inwazyjnego zdarzenia grzybiczego dla przeprowadzonej metaanalizy sieciowej.



Rysunek 1. Wykres dla głównego punktu końcowego. Dolne ograniczenie przedziału ufności, zawierające zero, wskazuje na brak niespójności. CI - przedział ufności, IFI - inwazyjne zakażenie grzybicze.

### Wnioski autorów przeglądu

Pozakonazol może być obiecującym lekiem przeciwko IFI, ponieważ metaanaliza wykazała jego wyższość w porównaniu do flukonazolu, itraconazolu, amfoterycyny B, worykonazolu lub mykafunginy, chociaż nie wykryto istotnej różnicy w porównaniu z kaspofunginą pod względem potwierdzonych i prawdopodobnych IFI oraz IFI związanych z IA. Ponadto pozakonazol zmniejszyła śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny w porównaniu z flukonazolem i itraconazolem oraz zmniejszyła ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w porównaniu z amfoterycyną B, flukonazolem, itraconazolem, pozakonazolem, worykonazolem, amfoterycyną B i kaspofunginą.

### 3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

#### ❖ Kandaurava 2020

Większość pacjentów (20 os., 95%) miała wysokie ryzyko inwazyjnego zakażenia grzybiczego, podczas gdy u 1 osoby ryzyko to było umiarkowane. Niektóre osoby (12 os., 57%) były włączane do badania kilkakrotnie (maksymalnie 4 razy, po każdym bloku chemioterapii). Wszystkie te osoby wygenerowały 40 epizodów profilaktyki VOR i każdy z nich był rozpatrywany oddzielnie. Wszystkie epizody neutropenii zostały podzielone na dwie grupy zależnie od schematu dawkowania VOR. W każdej z dwóch grup było po 20 epizodów profilaktyki VOR podczas neutropenii. Do badania nie włączano pacjentów z niskim ryzykiem inwazyjnego zakażenia grzybiczego.

**Tabela 5. Liczba epizodów profilaktyki niską/wysoką dawką u każdego z pacjentów**

Pacjent	Liczba epizodów profilaktyki niską/wysoką dawką VOR	Niska dawka VOR	Wysoka dawka VOR
1	3	0	3
2	2	1	1
3	2	1	1
4	4	4	0
5	2	1	1
6	3	2	1
7	2	1	1
8	2	0	2
9	3	0	3
10	2	0	2
11	4	2	2
12	2	1	1
13	1	1	0
14	1	0	1
15	1	1	0
16	1	1	0
17	1	1	0
18	1	1	0
19	1	1	0
20	1	0	1
21	1	1	0

#### **Skuteczność**

W grupie wysokich dawek VOR oznaki możliwego lub potwierdzonego inwazyjnego zakażenia grzybiczego zostały zaobserwowane w 1 przypadku (5%) – potwierdzony przypadek rozsianej fuzariozy. W grupie niskich dawek VOR objawy zakażenia grzybiczego odnotowano w 6 przypadkach (30%) – 5 przypadków prawdopodobnej aspergilozy i 1 potwierdzony przypadek rozsianej mukomyrozy w płucach, wątrobie i śledzionie ( $p=0,0375$ ). W żadnej z grup nie odnotowano przypadku prawdopodobnego lub potwierdzonego zakażenia drożdżakowego. Średni czas trwania epizodu neutropenii wyniósł 26 dni (min.: 13 dni, maks.: 51 dni). Mediana wystąpienia pierwszych objawów inwazyjnego zakażenia grzybiczego od momentu rozpoczęcia profilaktyki wyniosła 22 dni (zakres: 15-33 dni).

#### **Bezpieczeństwo**

Nie odnotowano istotnych statycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami (niskie vs wysokie dawki VOR) w zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych ( $p=0,0717$ ), nie mniej jednak występowały one częściej w grupie przyjmującej wysokie dawki VOR.

Szczegóły znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 6. Zdarzenia niepożądane

Punkt końcowy	Grupa wysokich dawek VOR (n=20)		Grupa niskich dawek VOR (n=20)		p-wartość
	n	%	n	%	
Zdarzenia niepożądane	3	15	0	0	0,0717
Zdarzenia niepożądane I-II stopnia ciężkości	2	10	0	0	0,1468
Zdarzenia niepożądane III-IV stopnia ciężkości	1	5	0	0	0,3112

Wzrost stężenia enzymów wątrobowych w surowicy krwi zaobserwowano u 3 pacjentów (15%) w grupie wysokich dawek VOR i u żadnego pacjenta w grupie niskich dawek VOR.

U jednej osoby z grupy przyjmującej VOR w wysokich dawkach zmieniono drogę podawania VOR z dożylną na doustną ze względu na toksyczność.

#### ❖ Samanta 2020

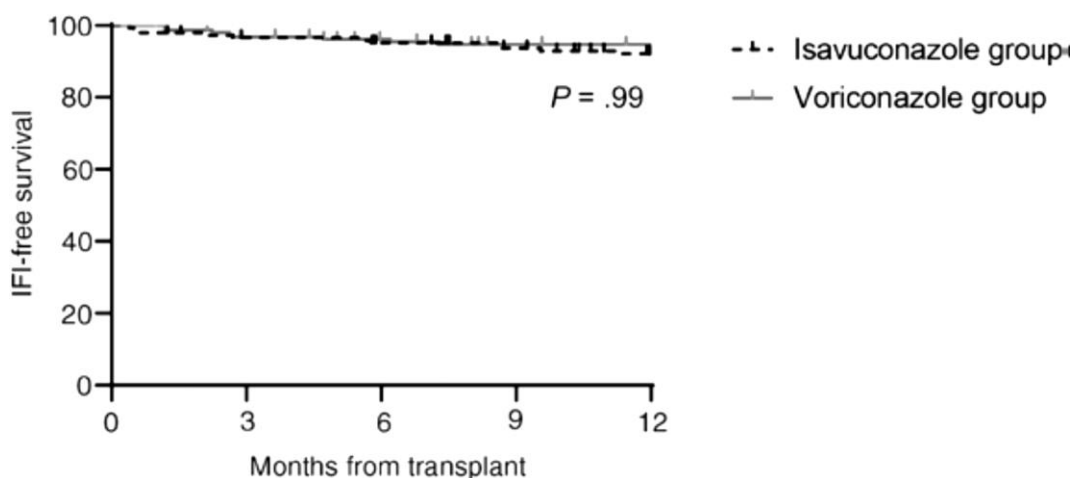
Łącznie do badania zakwalifikowano 300 pacjentów poddanych przeszczepowi płuca w latach 2013-2018 w jednym ośrodku. Worykonazol zastosowano u 156 pacjentów w latach 2013-2015, mediana czasu stosowania 3,1 miesiące. Izawukonazol zastosowano u 144 osób w latach 2015-2018, mediana czasu stosowania 3,4 miesiące. Pomiędzy porównywanymi grupami nie odnotowano istotnych różnic demograficznych oraz klinicznych, z wyjątkiem faktu, że po transplantacji w grupie izawukonazolu istotnie częściej stosowano terapię pozaustrojową ECMO (29%) w porównaniu z worykonazolem (15%);  $p=0,01$ . Wszyscy pacjenci w grupie izawukonazolu oraz 44% pacjentów z grupy worykonazolu (69 os.) dostało dodatkowo amfoterycynę B w inhalacji. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic demograficznych/klinicznych w grupie worykonazolu pomiędzy pacjentami, którzy otrzymali i tymi, którzy nie otrzymali amfoterycyny B w inhalacji.

Zgodnie z kryteriami EORTC/MSG inwazyjną infekcją grzybiczą (IFI) zdefiniowano jako prawdopodobną lub udowodnioną. Zdarzenie bIFI określono jako wystąpienie IFI podczas stosowania leczenia profilaktycznego lub w trakcie 7 dni od zaprzestania profilaktyki. Przedwczesne zakończenie leczenia zdefiniowano jako zakończenie stosowania profilaktyki przeciwgrzybiczej w ciągu 90 dni od dnia przeszczepu.

### Skuteczność

#### Inwazyjne zakażenie grzybicze

Częstość inwazyjnych zakażeń grzybiczych wyniosła 6% po 6 miesiącach (17/300 os.) oraz 8% po roku od transplantacji (23/300 os.). Częstość występowania zakażenia pleśniami i drożdżakami wyniosła odpowiednio 5% (16/300 os.) i 2% (7/300 os.). Zakażenia drożdżakami wystąpiły wyłącznie do 6 miesięcy od transplantacji. Mukormykoza wystąpiła tylko u jednego pacjenta, który przyjmował worykonazol.



Rysunek 2. Porównanie przeżycia u pacjentów stosujących izawukonazol lub worykonazol bez inwazyjnej infekcji grzybiczej (IFI)

Nie wykazano istotnych różnic w zakresie występowania inwazyjnych zakażeń grzybiczych pomiędzy grupami izawukonazolu i worykonazolu (odpowiednio 7% [10/144 os.] i 8% [13/156 os.];  $p=0,7$ ) lub w czasie do wystąpienia IFI ( $p=0,99$ ).



### Przełomowe inwazyjne zakażenie grzybicze (ang. breakthrough invasive fungal infections, bIFI)

Zdarzenia bIFI odnotowano u 3% (10/300 os.) pacjentów, równomiernie w obu analizowanych grupach (5/144 os. i 5/156 os. odpowiednio dla profilaktyki izawukonazolem i worykonazolem). Przyczyną większości bIFI były pleśnie (7/10 os, 70%), natomiast w 30% przypadków (3/10 os.) były to drożdże. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w odsetku bIFI lub przełomowych inwazyjnych zakażeń pleśniami (ang. breakthrough invasive mould infection, BIMi) pomiędzy pacjentami stosującymi worykonazol z lub bez amfoterycyny B w inhalacji oraz pomiędzy pacjentami otrzymującymi izawukonazol z amfoterycyną B w inhalacji, a pacjentami otrzymującymi worykonazol z amfoterycyną B w inhalacji.

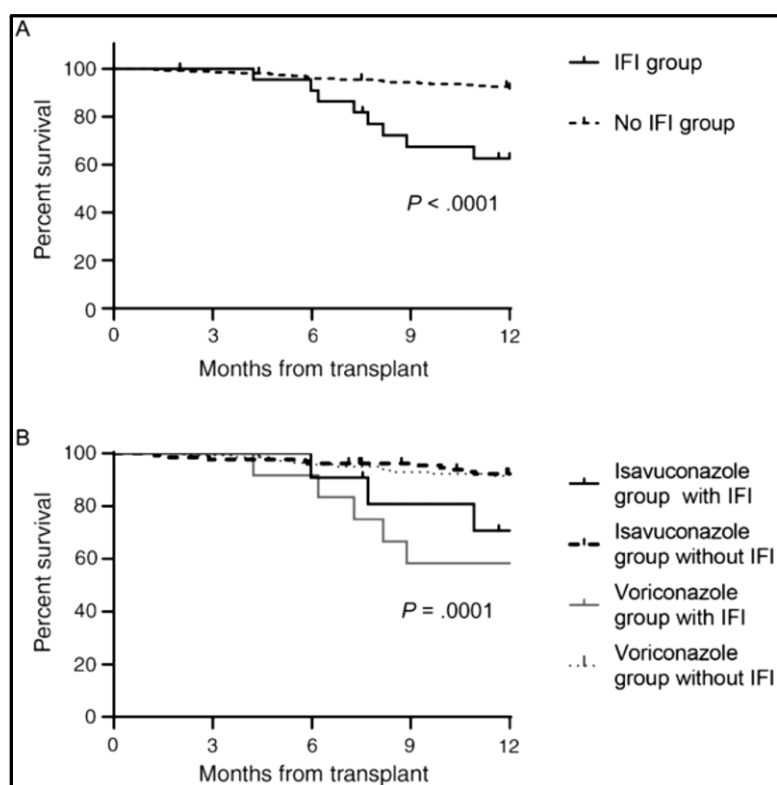
Analiza czynników ryzyka wystąpienia bIFI i BIMi wykazała, że ani podawanie izawukonazolu, ani podawanie worykonazolu czy też amfoterycyny B w inhalacji, nie były z nimi związane.

### Nie przełomowe (ang.non-breakthrough) inwazyjne zakażenie grzybicze

Po zakończeniu leczenia profilaktycznego u 4% pacjentów rozwinęło się IFI, w tym u 3% (5/144) z grupy izawukonazolu i u 5% (8/156) z grupy worykonazolu.

### Bezpieczeństwo

Leczenie profilaktyczne izawukonazolem i worykonazolem zakończono przedwcześnie odpowiednio u 30% (42/138 os.) i 41% (63/152 os.) pacjentów, u których nie wystąpiło bIFI ( $p=0,066$ ), z czego 66% (69/105 os.) w wyniku zdarzeń niepożądanych. Wykazano istotne statystycznie różnice pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie przerywania profilaktyki z powodu zdarzeń niepożądanych – w grupie izawukonazolu leczenie przerwało 11% (15/139 os.) pacjentów, natomiast w grupie worykonazolu 36% (54/151 os.) osób;  $p=0,0001$ . Pacjenci otrzymujący worykonazol w porównaniu do pacjentów stosujących izawukonazol mieli istotnie wyższe wskaźniki hepatotoksyczności (18% vs 5%) oraz skutków ubocznych z centralnego układu nerwowego (9% vs 0%);  $p<0,0001$ . Istotnie częściej przerywano leczenie izawukonazolem w porównaniu do worykonazolu z przyczyn innych niż zdarzenia niepożądane (20% vs 6%);  $p=0,0006$ .



**Rysunek 3. Krzywe Kaplana-Meiera dla śmiertelności u pacjentów z i bez IFI. W części A przedstawiono, że wystąpienie IFI wiązało się z istotnie wyższym prawdopodobieństwem zgonu w porównaniu do pacjentów bez IFI. W ramach części B przedstawiono stratyfikację krzywych przeżycia dla izawukonazolu i worykonazolu. Różnice między grupą worykonazolu i izawukonazolu nie były istotne statystycznie**

Śmiertelność w ciągu roku od przeszczepu płuc wyniosła 10% (14/144 os.) i 12% (18/156 os.) odpowiednio w grupie izawukonazolu i worykonazolu ( $p=0,54$ ). Wskaźnik śmiertelności po 1 roku obserwacji w grupie osób z IFI i bez IFI była istotnie statystycznie różna i wyniosła odpowiednio 39% (9/23 os.) i 8% (23/277 os.).

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie śmiertelności pomiędzy grupą worykonazolu i izawukonazolu, u pacjentów, u których zaobserwowano IFI. Czas trwania hospitalizacji u pacjentów ze zdiagnozowanym IFI był istotnie dłuższy w porównaniu z pacjentami bez IFI (odpowiednio 93 vs 28 dni;  $p=0,0005$ ).

### **Wnioski autorów**

W zakresie zapobiegania wystąpienia inwazyjnych infekcji grzybiczych wykazano porównywalną skuteczność izawukonazolu i worykonazolu, przy lepszej tolerancji tego pierwszego, w ramach leczenia profilaktycznego u pacjentów po transplantacji płuc.

#### **❖ Tsutsumi 2019**

W grupie VOR w porównaniu do grupy stosującej azole I generacji był istotnie statycznie wyższy odsetek pacjentów z nawrotem choroby (34,3% vs 20,5%;  $p<0,001$ ), wyższy odsetek starszych pacjentów (median 64 lata (IQR 51-71 lat) vs median 61 lata (IQR 46-69 lat);  $p<0,001$ ) oraz większa częstość hospitalizacji. Ogólnie, współistniejące choroby grzybicze były obserwowane częściej w grupie azoli I generacji (11,5%) niż w grupie VOR (4,5%), nie mniej jednak były to głównie kandydozy jamy ustnej i przewodu pokarmowego/odbytu. Kandydozy/aspergilozy płucne były obserwowane z większą częstością w grupie VOR.

### **Skuteczność**

#### **Związek pomiędzy doustnym leczeniem VOR a odsetkiem pacjentów zmieniających leczenia na dożylnie leki przeciwgrzybicze**

Odnotowano niższy odsetek pacjentów, ze zmianą leczenia z doustnego na dożylnie w grupie VOR w porównaniu do grupy przyjmującej azole I generacji. Odsetek ten był niższy o 21% (95%CI: -33,4; -8,6;  $p=0,001$ ). Analiza w podgrupach pokazała, że rozmiar tego efektu był większy w populacji pacjentów < 65 r.ż. (-40,6%; 95%CI: -63,2; -17,9;  $p<0,001$ ) w porównaniu do populacji pacjentów  $\geq 65$  lat (-21,9%; 95%CI: -35,8; -8,1;  $p=0,002$ ).

Wyniki analizy podgrup wykazały, że odsetek chorych zmieniających leki na dożylnie wśród pacjentów, którzy rozpoczęli terapię azolami podawanymi doustnie w ciągu 3 dni od pierwszego dnia chemioterapii, był istotnie niższy (32,9%, 95% CI – 46,7 do – 19,2;  $p < 0,001$ ). Natomiast wśród pacjentów, którzy rozpoczęli doustne leczenie azolami między 4. a 7. dniem chemioterapii, odsetek ten nie uległ istotnemu zmniejszeniu w grupie VOR (-9,0%, 95% CI –33,7 do 15,7;  $p=0,48$ ).

Przeprowadzono również analizę z podziałem grupy azoli I generacji na flukonazol i itrakonazol. Odsetek pacjentów rozpoczynających dożylnie przyjmowanie leku przeciwgrzybiczego w grupie VOR w porównaniu do pacjentów przyjmujących flukonazol był istotnie statystycznie niższy o 34,4% (95%CI: -44,7; -24,2;  $p<0,001$ ). Nie odnotowano natomiast istotnej statystycznie różnicy pomiędzy VOR, a pacjentami przyjmującymi itrakonazol (1,21%; 95%CI: -10,4; 12,8;  $p=0,84$ ).

#### **Długość hospitalizacji**

Wpływ doustnych leków przeciwgrzybiczych na długość pobytu w szpitalu był podobny w obu porównywanych grupach (VOR vs azole I generacji). Doustne leczenie VOR nie było istotnie statystycznie związane z krótszą hospitalizacją w porównaniu do grupy azoli I generacji (-1,16 dnia; 95%CI: -10,6; 8,34;  $p=0,81$ ). Analiza w podgrupach również nie wykazała istotnych statystycznie różnic.

#### **Śmiertelność podczas hospitalizacji**

Przepisywanie VOR nie było istotnie statystycznie związane z redukcją śmiertelności podczas hospitalizacji w porównaniu do grupy przyjmującej azole I generacji (-0,7%; 95%CI: -9,4; 8,0;  $p=0,87$ ). Analiza w podgrupach również nie wykazała istotnych statystycznie różnic. Nie odnotowano również między VOR, a flukonazolem, oraz VOR, a intrakonazolem.

### **Bezpieczeństwo**

Brak wyników dotyczących bezpieczeństwa.

### **Wnioski autorów badania**

Podanie doustnego worykonazolu wkrótce po rozpoczęciu inwazyjnej chemioterapii może wiązać się z korzyściami dla dorosłych pacjentów z ostrą białaczką szpikową/zespołem mielodysplastycznym. Flukonazol, a następnie itrakonazol są najczęściej stosowane w profilaktycznych schematach przeciwgrzybiczych podczas chemioterapii w związku z ostrą białaczką. Worykonazol jest podawany rzadko.

❖ **Rodriguez-Veiga 2019**

Łącznie do badania zakwalifikowano 285 pacjentów poddanych indukcyjnej chemioterapii inwazyjnej w latach 2004-2015 z jednego ośrodka (Hospital Universitario Politécnico La Fe). Łącznie oceniono 89 cykli intensywnej chemioterapii, w tym: 285 pierwszych cykli indukcyjnych (47%) – 278 w schemacie 3+7 i 7 w schemacie MTZ+Ara-C oraz 304 cykli konsolidacji (53%) – 149 w schemacie 3+7, 127 w schemacie HiDAC i 28 w schemacie MTZ+Ara-C. Równolegle do chemioterapii zastosowano profilaktykę przeciwgrzybiczą, którą stanowiły: flukonazol (72 podania), itraconazol (233 podania), worykonazol (264 podania) i pozostałe leki (echinokandyna lub amfoterycyna B – 20 podań). Mężczyźni stanowili 55% próby (n=158), mediana wieku wyniosła 51 lat (17-65), a 51 pacjentów było osobami z powtórным rozpoznaniem ostrej białaczki szpikowej.

**Skuteczność**

U 65% pacjentów osiągnięto CR/CRi po jednym cyklu indukcji, 10% pacjentów zmarło. Mediana czasu trwania neutropenii stopnia 4 w czasie indukcji wyniosła 20 dni (zakres: 29-228) od zakończenia schematu 3+7. U 10% pacjentów neutropenia 4 stopnia ciężkości trwała krócej niż 15 dni.

Zaobserwowano 56 epizodów inwazyjnej choroby grzybiczej (IFD) w czasie 589 cykli intensywnej chemioterapii (surowy wskaźnik występowania IFD = 10%): 29 możliwych, 17 prawdopodobnych i 10 potwierdzonych. Najczęstszym miejscem prawdopodobnego zakażenia były płuca (97%). W przypadku 45 (81%) pacjentów zastosowano leczenie nieprofilaktyczne, które zakończono sukcesem, 5 (8%) osób zmarło w konsekwencji IFD, a 6 (11%) przypadków nie można było ocenić.

Surowy wskaźnik występowania IFD (możliwego/prawdopodobnego/potwierdzonego) był istotnie mniejszy u pacjentów poddanych chemioterapii konsolidującej schemacie HiDAC w porównaniu do schematów z antracyklinami, (2% vs 11%; p=0,001). Występowanie prawdopodobnej/potwierdzonej IFD było istotnie statystycznie niższe przy chemioterapii HiDAC (0% vs 5 %; p=0,002). Istotnie statystycznie wyniki na korzyść schematu HiDAC zaobserwowano dla: śmiertelności (2% vs 10%; p=0,001), czasu hospitalizacji osób, które przeżyły (24 vs 35,3 dni; p<0,001), oraz zastosowania leczenia przeciwgrzybiczego o charakterze nieprofilaktycznym (18% vs 64%; p<0,001).

Surowy wskaźnik częstości występowania IFD był zależny od rodzaju zastosowanego leku. W grupie osób, którym podawano profilaktycznie worykonazol częstość występowania IFD ogółem była istotnie niższa niż w grupie itraconazolu i flukonazolu (6% vs 11% vs 15%; p=0,007). Częstość IFD była istotnie niższa dla worykonazolu w porównaniu z grupą itraconazolu. Częstość prawdopodobnej/potwierdzonej IFD nie była istotnie statystycznie niższa w grupie worykonazolu w porównaniu do flukonazolu/itraconazolu. Również czas trwania hospitalizacji oraz konieczność leczenia nieprofilaktycznego były istotnie statystycznie mniejsze w grupie profilaktycznie leczonej worykonazolem w porównaniu do pacjentów stosujących flukonazol/itraconazol.

Szczegóły znajdują się w tabeli poniżej.

**Tabela 7. Występowanie IFD i główne wyniki kliniczne według zastosowanej profilaktyki przeciwgrzybiczej**

Wyszczególnienie	Flukonazol	Itraconazol	Worykonazol	Inna profilaktyka	p-wartość
Liczba pacjentów poddana profilaktyce, N (%)	72 (13)	233 (40)	264 (45)	20 (3)	-
Liczba zgonów podczas chemioterapii, n (%)	7 (10)	22 (9)	17 (6)	2 (11)	0,28
Liczba zdarzeń IFD ogółem, n (%)	11 (15)	26 (11)	15 (6)	2 (11)	0,007* 0,03**
Prawdopodobne i potwierdzone zdarzenia IFD, n (%)	7 (10)	11 (5)	8 (3)	1 (5)	0,19* 0,26**
Czas pobytu w szpitalu w trakcie cyklu chemioterapii, średnia (interwał)	34,5 (20-88)	35,0 (9-117)	31,6 (17-102)	36,4 (24-91)	<0,001*
Liczba pacjentów, u których wystąpiła konieczność stosowania dożylnego leczenia przeciwgrzybicznego, N (%)	41 (57)	143 (61)	126 (48)	7 (37)	0,008
* dla porównania grup stosujących flukonazol i itraconazol vs worykonazol					
** dla porównania grupy stosującej itraconazol vs worykonazol					

W przypadku worykonazolu zaobserwowano toksyczność limitującą dawkę (DLT) dla 2,2% podań (4 – hepatotoksyczność, 1 – neurotoksyczność, 1 – kardiotoxyczność). Dla itraconazolu zaobserwowano 2 zdarzenia (1 – hepatotoksyczność, 1 – kardiotoxyczność), nie zaobserwowano DLT dla flukonazolu.

Analiza wielokryterialna dla IFD (uwzględniająca wiek, płeć, fazę chemioterapii, typ chemioterapii, leczenie przeciwgrzybicze i czas trwania neutropenii) wykazała, że profilaktyka worykonazolem (OR=0,54 [95%CI: 0,29;0,99]; p=0,049) oraz chemioterapia przy zastosowaniu schematu HiDAC (OR = 0,13 [05%CI: 0,03;0,56]; p=0,006) były niezależnie związane z niższym ryzykiem wystąpienia IFD (możliwego / prawdopodobnego / potwierdzonego).

### **Bezpieczeństwo**

Brak wyników dotyczących bezpieczeństwa.

### **Wnioski autorów badania**

Inwazyjna choroba grzybicza stanowi częstą komplikację podczas inwazyjnej chemioterapii u dorosłych pacjentów z ostrą białaczką szpikową. Badanie wykazało, że profilaktyka worykonazolem jest skuteczna i wpływa na zmniejszenie ryzyka rozwinięcia się IFD w porównaniu z dożylnym itrakonazolem i stosowanym doustnie flukonazolem.

## **3.2. Podsumowanie**

Odnaleziono 4 badania pierwotne:

- Kandaurava 2020 – badanie eksperymentalne porównujące profilaktyczne stosowanie worykonazolu w dwóch dawkach (niskiej i wysokiej) w populacji pediatrycznej ze złośliwymi chorobami hematologicznymi podczas chemioterapii,
- Samanta 2020 – obserwacyjne badanie retrospektywne porównujące profilaktyczne podawanie leków przeciwgrzybiczych (worykonazol vs izawukonazol) wśród pacjentów poddanych przeszczepieniu płuc,
- Rodriguez-Veiga 2019 – obserwacyjne badanie retrospektywne porównujące profilaktyczne podawanie leków przeciwgrzybiczych (flukonazol vs itrakonazol vs worykonazol) wśród pacjentów w trakcie stosowania chemioterapii w związku z ostrą białaczką szpikową,
- Tsutsumi 2019 – obserwacyjne badanie retrospektywne porównujące profilaktyczne podawanie leków przeciwgrzybiczych (worykonazol vs azole I generacji, tj. flukonazol i itrakonazol) wśród pacjentów w trakcie stosowania chemioterapii w związku z ostrą białaczką szpikową/zespołem mielodysplastycznym.

i 1 przegląd systematyczny:

Zeng 2021 – przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową, w którym przedstawiono porównanie efektywności stosowania triazoli, polienów i echinokandyn u pacjentów w profilaktyce inwazyjnych zakażeń grzybiczych (IFI).

W metaanalizie sieciowej Zeng 2021 wykazano, iż worykonazol istotnie statystycznie redukuje wystąpienie lub prawdopodobne wystąpienie IFI wyłącznie dla porównania z placebo. W ramieniu placebo obserwowano istotnie częściej przypadki wystąpienia IFI (OR=3,40 [95%CrI: 1,41;7,14]) w porównaniu z profilaktyką worykonazolem. Przedstawiono także hierarchię ocenianych leków stosowanych w profilaktyce inwazyjnych zakażeń grzybiczych na podstawie rankingu SUCRA. Prawdopodobieństwo przyznania najwyższej pozycji w rankingu otrzymał pozakonazol (99,2%), dalej worykonazol (77,9%), itrakonazol (66,0%), flukonazol (45,1%), kaspofungina (44,0%), mykafungina (38,5%) i amfoterycyna B (24,5%). Zastosowanie flukonazolu, itrakonazolu, posakonazolu, worykonazolu, amfoterycyny B i kaspofunginy, ale nie mykafunginy wiązało się ze mniejszą częstością wystąpienia zdarzeń niepożądanych w porównaniu z placebo.

W badaniu Kandaurava 2020 w grupie wysokich dawek VOR oznaki możliwego lub potwierdzonego inwazyjnego zakażenia grzybiczego zostały zaobserwowane w 1 przypadku (5%) – potwierdzony przypadek rozsianej fuzariozy. W grupie niskich dawek VOR objawy zakażenia grzybiczego odnotowano w 6 przypadkach (30%) – 5 przypadków prawdopodobnej aspergilozy i 1 potwierdzony przypadek rozsianej mukomyrozy w płucach, wątrobie i śledzionie (p=0,0375). W żadnej z grup nie odnotowano przypadku prawdopodobnego lub potwierdzonego zakażenia drożdżakowego. Nie odnotowano istotnych statycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami (niskie vs wysokie dawki VOR) w zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych (p=0,0717).

W badaniu Samanta 2020 wykazano, porównywalną skuteczność izawukonazolu i worykonazolu, przy lepszej tolerancji tego pierwszego, w ramach leczenia profilaktycznego u pacjentów po transplantacji płuc. Wykazano istotne statystycznie różnice pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie przerwania profilaktyki z powodu zdarzeń niepożądanych – w grupie izawukonazolu leczenie przerwało 11% (15/139 os.) pacjentów, natomiast

w grupie worykonazolu 36% (54/151 os.) osób;  $p=0,0001$ . Natomiast istotnie częściej przerywano leczenie izawukonazolem w porównaniu do worykonazolu z przyczyn innych niż zdarzenia niepożądane (20% vs 6%);  $p=0,0006$ .

W badaniu Tsutsumi 2019 odnotowano niższy odsetek pacjentów, ze zmianą leczenia z doustnego na dożylnie w grupie VOR w porównaniu do grupy przyjmującej azole I generacji. Wpływ doustnych leków przeciwgrzybiczych na długość pobytu w szpitalu był podobny w obu porównywanych grupach (VOR vs azole I generacji).

Natomiast w badaniu Rodriguez-Veiga 2019 wykazano, iż profilaktyka worykonazolem jest skuteczna i wpływa na zmniejszenie ryzyka rozwinięcia się IFD w porównaniu z dożylnym itrakonazolem i stosowanym doustnie flukonazolem.

W poprzednim opracowaniu Agencji odnaleziono dowody naukowe o podobnej jakości: 1 przegląd systematyczny i 1 badanie obserwacyjne wskazujące, iż worykonazol stosowany w profilaktyce zakażeń grzybiczych u pacjentów hematologiczno-onkologicznych był równie skuteczny i bezpieczny w porównaniu do innych zastosowanych leków lub placebo.

## 4. Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

- Kandaurava 2020** Kandaurava S. L. et al., Comparative study of prophylaxis with high and low doses of voriconazole in children with malignancy, *Curr Med Mycol.* 2020; 6(4): 27-34. DOI: 10.18502/cmm.6.4.5331
- Rodriguez-Veiga 2019** Rodríguez-Veiga R. et al., Incidence and outcome of invasive fungal disease after front-line intensive chemotherapy in patients with acute myeloid leukemia: impact of antifungal prophylaxis. *Annals of Hematology.* 2019;98(9):2081-2088. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00277-019-03744-5>
- Samanta 2020** Samanta P. et al., Isavuconazole Is as Effective as and Better Tolerated Than Voriconazole for Antifungal Prophylaxis in Lung Transplant Recipients. *Clinical Infectious Diseases.* 2020;73(3):416-426. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa652>
- Tsutsumi 2019** Tsutsumi I. et al., Impact of oral voriconazole during chemotherapy for acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome: a Japanese nationwide retrospective cohort study, *International Journal of Clinical Oncology* <https://doi.org/10.1007/s10147-019-01506-x>
- Zeng 2021** Zeng H. et al., Network meta-analysis of triazole, polyene, and echinocandin antifungal agents in invasive fungal infection prophylaxis in patients with hematological malignancies. *BMC Cancer.* 2021;21(1). DOI: <https://doi.org/10.1186/s12885-021-07973-8>

### Rekomendacje kliniczne

- AST 2019** Husain S, Camargo JF. Invasive Aspergillosis in solid-organ transplant recipients: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant.* 2019 Sep;33(9):e13544. doi: 10.1111/ctr.13544. Epub 2019 Apr 23. PMID: 30900296.
- ECIL 2018** Maertens JA, Girmenia C, Brüggemann RJ, Duarte RF, Kibbler CC, Ljungman P, Racil Z, Ribaud P, Slavin MA, Cornely OA, Peter Donnelly J, Cordonnier C; European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL), a joint venture of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), the Immunocompromised Host Society (ICHS) and; European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL), a joint venture of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), the Immunocompromised Host Society (ICHS) and the European LeukemiaNet (ELN). European guidelines for primary antifungal prophylaxis in adult haematology patients: summary of the updated recommendations from the European Conference on Infections in Leukaemia. *J Antimicrob Chemother.* 2018 Dec 1;73(12):3221-3230. doi: 10.1093/jac/dky286. PMID: 30085172.
- ESCID-ECMM 2019** Warris A, Lehrnbecher T, Roilides E, Castagnola E, Brüggemann RJM, Groll AH. ESCMID-ECMM guideline: diagnosis and management of invasive aspergillosis in neonates and children. *Clin Microbiol Infect.* 2019 Sep;25(9):1096-1113. doi: 10.1016/j.cmi.2019.05.019. Epub 2019 May 31. PMID: 31158517.
- NCCN 2021** National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections. Version 1.2021 – July 2, 2021. [nccn.org](http://www.nccn.org)
- PTHiT/ PTOiHD 2020** Gil L. et al. Antifungal management in adults and children with hematological malignancies or undergoing hematopoietic cell transplantation: recommendations of Polish Society of Hematology and Blood Transfusion, Polish Society of Pediatric Oncology and Hematology, and Polish Adult Leukemia Study Group, 2020. *Acta Haematologica Polonica* 51(2) • June 2020 • 60–72 • DOI: 10.2478/ahp-2020-0014.
- PTN\_AIDS 2021** Parczewski M. et al. Zasady opieki nad osobami zakażonymi HIV. Zalecenia PTN AIDS 2021. [http://www.ptnaids.pl/images/pliki/wytyczne\\_AIDS\\_2021.pdf](http://www.ptnaids.pl/images/pliki/wytyczne_AIDS_2021.pdf) (dostęp: 02.08.2021)

## 5. Załączniki

### 5.1. Wykaz leków zawierających worykonazol finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania

Tabela 8. Produkty lecznicze refundowane w ocenianym wskazaniu zgodnie z obwieszczeniem MZ z dnia 21.06.2021

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDS [zł]
<b>Voriconazolum</b>								
<b>112.1. Leki przeciwgrzybicze do stosowania ogólnego – pochodne triazolu – worykonazol</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.	05909991063177	135,79	142,58	157,32	139,48	ryczałt	21,04
Voriconazole Accord, tabl. powł., 200 mg	20 szt.	05909991095840	118,80	124,74	139,48	139,48	ryczałt	3,20
Voriconazole Accord, tabl. powł., 200 mg	30 szt.	05055565731536	178,20	187,11	204,29	204,29	ryczałt	3,20
Voriconazole Accord, tabl. powł., 50 mg	20 szt.	05909991095741	29,70	31,19	38,37	34,87	ryczałt	6,70
Voriconazole Mylan, tabl. powł., 200 mg	20 szt.	05909991191917	130,90	137,45	152,19	139,48	ryczałt	15,91

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

### 5.2. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 9. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (via PubMed) (data ostatniego wyszukiwania: 20.07.2021r.)

Lp	Hasła	Wyniki
1	Voriconazole[MeSH Terms]	3 831
2	Voriconazole[tiab]	6 837
3	UK-109,496[tiab] OR UK109496[tiab] OR Vfend[tiab] OR Cantex[tiab] OR Pinup[tiab] OR Vedilozin[tiab] OR Vodask[tiab] OR Volric[tiab] OR Voramol[tiab] OR Voriconazo[tiab] OR Voriconazole[tiab] OR Voriconazolum[tiab] OR Voricostad[tiab] OR Vorikonazol[tiab] OR Voritek[tiab] OR Voriz[tiab] OR Vornal[tiab] OR and Vosiczaz[tiab]	6 875
4	#1 OR #2 OR #3	7 425
5	prevention[MeSH Subheading]	1 352 682
6	prevention[tiab]	615 368
7	preventive[tiab]	145 935
8	prevent*[tiab]	1 550 160
9	prophylax*[tiab]	103 354
10	prophylac*[tiab]	87 027
11	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	2 566 510
12	#4 AND #11	1 032
13	#4 AND #11 Filters: from 2018/11 - 2021	202

Tabela 10. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (via Ovid) (data ostatniego wyszukiwania: 20.07.2021r.)

Lp	Hasła	Wyniki
1	exp voriconazole/	21 370
2	Voriconazole.ti,ab,kw.	10 619
3	(UK-109,496 or UK109496 or Vfend or Cantex or Pinup or Vedilozin or Vodask or Volric or Voramol or Voriconazol or Voriconazole or Voriconazolum or Voricostad or Vorikonazol or Voritek or Voriz or Vornal or Vosiczaz).ti,ab,kw.	10 732
4	1 or 2 or 3	22 102
5	exp prophylaxis/	1 018 538

6	prophylaxis.ti,ab,kw.	156 981
7	prophyla*.ti,ab,kw.	257 144
8	5 or 6 or 7	1 153 009
9	exp prevention/	1 509 390
10	prevention.ti,ab,kw.	787 478
11	prevent*.ti,ab,kw.	2 000 755
12	9 or 10 or 11	3 058 152
13	8 or 12	3 151 939
14	4 and 13	4 357
15	limit 14 to yr="2018 - 2021"	1 059

Tabela 11. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 20.07.2021r.)

Lp	Hasia	Wyniki
1	MeSH descriptor: [Voriconazole] explode all trees	198
2	Voriconazole:ti,ab,kw	441
3	(UK-109,496 OR UK109496 OR Vfend OR Cantex OR Pinup OR Vedilozin OR Vodask OR Volric OR Voramol OR Voriconazol OR Voriconazole OR Voriconazolium OR Voricostad OR Vorikonazol OR Voritek OR Voriz OR Vornal OR Vosiczaz):ti,ab,kw	445
4	#1 OR #2 OR #3	445
5	MeSH descriptor: [] explode all trees and with qualifier(s): [prevention & control - PC]	95 524
6	prevention:ti,ab,kw	184 998
7	preventive:ti,ab,kw	15 476
8	prevent*:ti,ab,kw	238 217
9	prophylax*:ti,ab,kw	26 095
10	prophylac*:ti,ab,kw	17 196
11	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	253 412
12	#4 AND #11	85
13	#4 AND #11 with Cochrane Library publication date Between Nov 2018 and Dec 2021	27