



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 115/2021 z dnia 9 sierpnia 2021 roku

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, tj. profilaktyka inwazyjnych zakażeń grzybiczych u pacjentów wysokiego ryzyka z zespołami przebiegającymi z niedoborami odporności

Rada Przejrzystości uważa za zasadną kontynuację refundacji leków zawierających substancję czynną voriconazolum we wskazaniu pozarejestacyjnym: profilaktyka inwazyjnych zakażeń grzybiczych u pacjentów wysokiego ryzyka z zespołami przebiegającymi z niedoborami odporności.

Uzasadnienie

Opinia dotyczy substancji czynnej worykonazol we wskazaniu: profilaktyka inwazyjnych zakażeń grzybiczych u pacjentów wysokiego ryzyka z zespołami przebiegającymi z niedoborami odporności, dla którego dnia 14 stycznia 2019 roku wydano pozytywną Opinię Rady Przejrzystości nr 19/2019.

W wyniku wyszukiwania nowych dowodów od poprzedniej oceny Rady Przejrzystości znaleziono 4 badania pierwotne oraz jeden przegląd systematyczny, dotyczące zastosowania worykonazolu w ocenianym wskazaniu. Kandaarava 2020: badanie eksperymentalne, porównujące profilaktyczne stosowanie worykonazolu w dwóch dawkach (niskiej i wysokiej) w populacji pediatrycznej ze złośliwymi chorobami hematologicznymi podczas chemioterapii. W grupie wysokich dawek worykonazolu 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%), z czego 5 przypadków prawdopodobnej aspergilozy i 1 potwierdzony przypadek rozsianej mukomykozy w płucach, wątrobie i śledzionie ($p=0,0375$).

Samanta 2020: obserwacyjne badanie retrospektywne, porównujące profilaktyczne podawanie leków przeciwgrzybiczych (worykonazol vs izawukonazol) wśród pacjentów poddanych przeszczepieniu płuc.



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. 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 ($p=0,99$). 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; $p=0,0001$. 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%); $p=0,0006$.

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.

Odnotowano niższy odsetek pacjentów ze zmianą leczenia z doustnego na dożylnie w grupie worykonazol 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 ≥ 65 lat (-21,9%; 95%CI: -35,8; -8,1; $p=0,002$). Doustne leczenie worykonazolu nie było istotnie statystycznie związane z krótszą hospitalizacją w porównaniu do grupy azoli I generacji (-1,16 dnia; 95%CI: -10,6; 8,34; $p=0,81$).

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.

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).

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). Worykonazol istotnie statystycznie redukuje wystąpienie lub prawdopodobne wystąpienie IFI wyłącznie dla porównania z placebo. Hierarchia ocenianych leków stosowanych w profilaktyce inwazyjnych zakażeń grzybiczych na podstawie rankingu SUCRA wyglądała następująco: 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%).

Wytyczne kliniczne

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 w 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.

Główne argumenty decyzji

1. Wytyczne kliniczne wskazują na możliwość stosowania worykonazolu jako opcji terapeutycznej w profilaktyce zakażeń grzybiczych u pacjentów hematologicznych (poziom dowodów 2B).
2. Badania naukowe wskazują na korzyść z zastosowania worykonazolu u pacjentów z obniżoną odpornością (hematologicznych lub po przeszczepieniu narządu).
3. Ceny preparatów zawierających worykonazol nie są wysokie, a grupa docelowa nie będzie zbyt liczna, tak więc koszty refundacji nie powinny być wysokie.

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania

leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego nr: OT.4221.38.2021 (Aneks do opracowania nr OT.4321.36.2018) „Worykonazol we wskazaniu: profilaktyka inwazyjnych zakażeń grzybiczych u pacjentów wysokiego ryzyka z zespołami przebiegającymi z niedoborami odporności”. Data ukończenia: 4.08.2021 r.