



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Voriconazolum  
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 OT.422.1.25.2024  
(aneks do opracowania OT.4221.38.2021)

Data ukończenia: 04.07.2024 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 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 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)<sup>1)</sup> i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.).

**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 przedsiębiorców (nie dotyczy).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem 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 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i , art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)<sup>1)</sup> i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.).

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

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

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy)

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem 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 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i , art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)<sup>1)</sup> i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.).

**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 2022 r., poz. 902) 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:** nie dotyczy

## Wykaz wybranych skrótów

<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AGIHO</b>	Die Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie und Onkologie (ang. Infectious Diseases Working Party)
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (ang. confidence interval)
<b>DGHO</b>	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und med. Onkologie e.V. (ang. German Society for Haematology and Medical Oncology)
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
<b>IA</b>	inwazyjna aspergiloza
<b>IFI</b>	inwazyjne zakażenia grzybicze
<b>IFD</b>	inwazyjna choroba grzybicza
<b>IQR</b>	rozstęp międzykwartylowy
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NCCN</b>	National Comprehensive Cancer Network
<b>NMA</b>	metaanaliza sieciowa
<b>nd</b>	nie dotyczy
<b>OR</b>	iloraz szans
<b>PTN AIDS</b>	Polskie Towarzystwo Naukowe AIDS
<b>RWE</b>	badanie rzeczywistej praktyki klinicznej
<b>SEOM</b>	Spanish Society of Medical Oncology
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

## Spis treści

<b>1. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>5</b>
<b>2. Rekomendacje kliniczne .....</b>	<b>6</b>
<b>3. Wskazanie dowodów naukowych .....</b>	<b>9</b>
3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych .....	9
3.2. Opis badań włączonych do przeglądu .....	10
3.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu .....	11
3.4. Podsumowanie .....	15
<b>4. Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>16</b>
<b>5. Źródła .....</b>	<b>17</b>
<b>6. Załączniki.....</b>	<b>18</b>
6.1. Wykaz leków zawierających voriconazolum finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania .....	18
6.2. Strategia wyszukiwania publikacji .....	18
6.3. Diagram PRISMA .....	20

## 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. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr OT.4221.38.2021. Na podstawie ww. opracowania wydano pozytywną Opinię Rady Przejrzystości nr 115/2021 w sprawie zasadności kontynuacji finansowania ze środków publicznych substancji czynnej voriconazolum we wskazaniu pozarejestacyjnym: profilaktyka inwazyjnych zakażeń grzybiczych u pacjentów wysokiego ryzyka z zespołami przebiegającymi z niedoborami odporności. Szczegółowy wykaz leków, zawierających ocenianą substancję, finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania znajduje się w załączniku 6.1 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 27.07.2021 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w opracowaniu AOTMiT z 2021 roku. Wyszukiwanie wytycznych klinicznych ukierunkowano na odnalezienie informacji o postępowaniu w profilaktyce inwazyjnych zakażeń grzybiczych u pacjentów wysokiego ryzyka, w tym min. leczonych immunosupresyjnie, z zakażeniami (typu HIV), z nowotworami, zaburzeniami metabolicznymi i chorobami z autoimmunizacji.

Wykluczano wytyczne dotyczące profilaktycznego 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 2021 roku przeszukano następujące źródła:

polskie:

- Polskie Towarzystwo Reumatologiczne <http://www.reumatologia.ptn.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-informationguidelines/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 i opublikowanych po 2021 roku przedstawiono w tabeli poniżej. We wszystkich wytycznych rekomendowano profilaktyczne stosowanie worykonazolu.

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

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
PTN AIDS 2023	<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 przetyku u pacjentów zakażonych HIV. 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, <b>worykonazol</b>, echinokandyna, mikafungina, anidulafungina.</p> <p><i>Poziom dowodów naukowych: brak informacji</i></p>
NCCN 2024 (USA)	<p><b>Wytyczne dotyczą prewencji i leczenia infekcji związanych z nowotworami</b></p> <p>W przypadku profilaktyki przeciwgrzybiczej wytyczne zalecają m. in. stosowanie:</p> <p>w zespołach mielodysplastycznych (MDS, ang. myelodysplastic syndromes) i ostrej białaczce szpikowej (AML ang. acute myeloid leukemia):</p>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• pozakonazol (kategoria dowodów 1),</li> <li>• <b>worykonazol</b>, flukonazol, izawukonazol, echinokandyna, amfoterycyna B (kategoria dowodów 2B)</li> </ul> <p>w ostrym GVHD (pacjenci otrzymujący leczenie immunosupresyjne):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pozakonazol (kategoria dowodów 1),</li> <li>• <b>worykonazol</b>, echinokandynę, amfoterycyna 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><i>Poziom dowodów naukowych: 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.</i></p>
<p><b>AGIHO / DGHO 2023</b> <b>(Niemcy)</b></p>	<p><b>Profilaktyka pierwotna inwazyjnych chorób grzybiczych u pacjentów z nowotworami hematologicznymi:</b></p> <p>Profilaktyka przeciwgrzybicza jest zalecana u pacjentów z długotrwałą neutropenią (&lt;500 komórek/μl przez &gt;7 dni). Zazwyczaj dotyczy to pacjentów z AML lub MDS podczas chemioterapii indukcyjnej (RIC), pacjentów z AML/MDS podczas chemioterapii konsolidującej, pacjentów z ALL, niedokrwistością aplastyczną lub z nawrotową/oporną na leczenie AML/MDS.</p> <p>Zalecenia wymieniają stosowanie substancji, tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pozakonazol (siła rekomendacji: AI w AML/MDS RIC; BIII w in. wskazania )</li> <li>• amfoterycyna B liposomalna, inhalacja (BII)</li> <li>• izawukonazol (B II)</li> <li>• <b>worykonazol (B IIu)</b></li> <li>• mykafungina (B IIu,t)</li> <li>• amfoterycyna B, liposomalna, i.v. (CI)</li> <li>• kaspofungina (CI)</li> <li>• flukonazol (CI)</li> <li>• itraconazol, po. Iv.(CI)</li> <li>• SUBA itraconazol (C II, h)</li> <li>• amfoterycyna B, deoxycholate (D I)</li> </ul> <p><i>Siła rekomendacji: A. Zdecydowane poparcie dla zalecenia dotyczące stosowania; B. Umiarkowane dane naukowe na poparcie zalecenia stosowania; C. Słabe dowody na poparcie zalecenia; D. popiera zalecenie niestosowania</i></p> <p><i>Poziom jakości dowodów: I. dane naukowe z ≥1 prawidłowo randomizowanego badania kontrolowanego</i></p> <p><i>II. dowody z ≥1 dobrze zaprojektowanego badania klinicznego, bez randomizacji; z analizy kohortowej lub kontrolowanej przypadkiem (ang. cohort or case-controlled analytic) (najlepiej z ośrodka &gt;1);</i></p> <p><i>III. dowody pochodzące z opinii szanowanych autorytetów, oparte na doświadczeniu klinicznym, badaniach opisowych lub sprawozdaniach komitetów eksperckich</i></p> <p><i>Index dla poziomu II: r. metaanalizy, przeglądy systematyczne lub RCT; t. badania kohortowe; h. porównanie z historyczną grupą kontrolną; u. badania bez grupy kontrolnej; a. abstrakty konferencyjne</i></p>
<p><b>SEOM 2022</b> <b>(Hiszpania)</b></p>	<p><b>Profilaktyka zakażeń u pacjentów z nowotworami.</b></p> <p>Profilaktyka przeciwbakteryjna, przeciwgrzybicza i przeciwwirusowa może zmniejszyć powikłania infekcyjne, zwłaszcza wśród pacjentów wysokiego ryzyka, takich jak pacjenci z ostrą białaczką szpikową/zespołami mielodysplastycznymi (AML/MDS) lub poddawanych HSCT.</p> <p>Wśród pacjentów z wysokim ryzykiem inwazyjne zakażenie grzybicze, głównie związane z Aspergillus i Candida, preferowanym wyborem są doustne triazole, takie jak pozakonazol (I-A) i <b>worykonazol</b> (II-B). Dostępne są też inne opcje, takie jak echinokandyna</p> <p>Profilaktyka przeciwgrzybicza nie jest rutynowo zalecana u pacjentów z nowotworami litymi (II-D)</p> <p><i>Poziom dowodów:</i></p> <p><i>I Dane naukowe pochodzące z co najmniej jednego dużego, randomizowanego, kontrolowanego badania o dobrej jakości metodologicznej (niski potencjał stronniczości) lub metaanalizy dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych bez heterogeniczności</i></p> <p><i>II Małe badania z randomizacją lub duże badania z randomizacją z podejrzeniem błędu systematycznego (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy takich badań lub badań z wykazaną heterogenicznością</i></p> <p><i>III Prospektywne badania kohortowe</i></p> <p><i>IV Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne</i></p> <p><i>V Badania bez grupy kontrolnej</i></p>

	<p><i>Stopnie rekomendacji</i></p> <p><i>A Silne dowody na skuteczność ze znacznymi korzyściami klinicznymi, zdecydowanie zalecane</i></p> <p><i>B Silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczonymi korzyściami klinicznymi, ogólnie zalecane</i></p> <p><i>C Niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przeważają nad ryzykiem lub wadami (zdarzenia niepożądane, koszty, itp.), opcjonalnie rekomendowane</i></p> <p><i>D Umiarkowane dowody na brak skuteczności lub na występowanie zdarzeń niepożądanych, ogólnie niezalecane</i></p> <p><i>E Silne dowody na brak skuteczności lub występowanie zdarzeń niepożądanych, niezalecane</i></p>
<p><b>Panel ekspertów 2023</b> <b>(Ameryka Płn. i Europa)</b></p>	<p><b>Profilaktyka zakażeń grzybiczych u pacjentów ze szpiczakiem mnogim leczonych przeciwciałami bispecyficznymi</b></p> <p>Profilaktyka przeciwgrzybiczna nie jest zalecana (poziom IIC), chyba że pacjent miał już historię zakażeń grzybiczych (poziom IIC), długotrwałą neutropenię (poziom IIC) lub historie długotrwałego stosowania dużych dawek kortykosteroidów (&lt;2 tygodnie) (IIC)</p> <p>Stosowanie profilaktyki powinno nastąpić po konsultacji ze specjalistą ds. chorób zakaźnych, jeżeli jest dostępny (poziom III). W przypadku stosowania profilaktyki: zalecane są flukonazol (poziom IIC), Itrakonazol i <b>worykonazol</b> (poziom IIC)</p> <p>Monitorowanie podczas profilaktyki przeciwgrzybiczej nie jest zalecane, chyba że w przypadku podejrzenia aspergilozy (poziom IIC). Zalecamy kontynuowanie leczenia przeciwciałami bispecyficznymi w profilaktyce przeciwgrzybiczej, gdy jest to konieczne (III poziom).</p> <p><i>Poziom dowodów:</i></p> <p><i>I dowody empiryczne, jednak wymagają znacznie większej ilości dowodów do poparcia rekomendacji</i></p> <p><i>IIA i IIB dowody empiryczne, jednak wymagają nieco większej ilości dowodów do poparcia rekomendacji</i></p> <p><i>IIC oparte na rutynowej praktyce, z wystarczającym dowodami</i></p> <p><i>III uznane za obowiązującą praktykę, z silnymi dowodami</i></p>

GVHD (ang. graft-versus-host disease) - choroba przeszczep przeciw gospodarzowi



### 3. Wskazanie dowodów naukowych

#### 3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Analitycy Agencji przeprowadzili aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2021 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania voriconazolum w profilaktyce inwazyjnych zakażeń grzybiczych u pacjentów wysokiego ryzyka z zespołami przebiegającymi z niedoborami odporności.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dn. 28.06.2024 r. w bazach medycznych MEDLINE (via PubMed), EMBASE (via Ovid) oraz Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 20.07.2021 r., tj. do aneksu włączano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu OT.4221.38.2021.

W tabeli poniżej przedstawiono główne kryteria włączenia/wykluczenia badań pierwotnych/wtórnych w ramach przedmiotowej analizy.

**Tabela 2. Kryteria selekcji badań do aktualizacji przeglądu systematycznego**

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Populacja</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci wysokiego ryzyka wystąpienia inwazyjnych zakażeń grzybiczych z zespołami przebiegającymi z niedoborami odporności</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci po allogenicznym przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych (HSCT, ang. Hematopoietic Stem Cell Transplantation)</li> <li>populacja azjatycka</li> </ul>
<b>Interwencja</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>worykonazol podawany w ramach profilaktyki</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>inna niż worykonazol, nie dotycząca profilaktyki</li> </ul>
<b>Komparator</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>bez ograniczeń</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>nie dotyczy</li> </ul>
<b>Punkty końcowe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania worykonazolu w analizowanej populacji pacjentów</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>inne niż w kryteriach włączenia, np. farmakokinetyka</li> </ul>
<b>Typ badań</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>dowody naukowe z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności według Wytocznych HTA</li> <li>publikacje pełnotekstowe;</li> <li>publikacje w językach: polskim i angielskim</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>inne niż w kryteriach włączenia (np. studium przypadku, prace pogładowe, abstrakty)</li> </ul>

Przeprowadzoną strategię wyszukiwania oraz diagram PRISMA przedstawiono w załącznikach 6.2 oraz 6.3 do niniejszego opracowania.

### 3.2. Opis badań włączonych do przeglądu

W wyniku aktualizacji przeglądu systematycznego do niniejszego opracowania włączono **jedno badanie wtórne**:

- **Boutin 2022**, tj. przegląd systematyczny literatury dot. inwazyjnych zakażeń grzybiczych u pacjentów z hematologicznymi zaburzeniami wysokiego ryzyka, którzy stosowali profilaktykę worykonazolem lub pozakonazolem.

Ponadto do niniejszego opracowania włączono również **sześć badań pierwotnych**:

- **Nguyen 2023**, tj. badanie rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE) w oparciu dane wieloośrodkowego, obserwacyjnego, prospektywnego rejestru w Stanach Zjednoczonych dot. profilaktyki przeciwgrzybiczej z zastosowaniem izawukonazolu, pozakonazolu i worykonazolu u pacjentów z obniżoną odpornością;
- **Crone 2022**, tj. duńskie ogólnokrajowe badanie kohortowe w populacji dorosłych pacjentów >16 r.ż. poddawanych przeszczepieniu płuc w Narodowym Centrum Przeszczepiania Płuc w Kopenhadze, w latach 2010-2019;
- **Pióro 2022**, tj. polskie retrospektywne badanie jednośrodkowe dot. wpływu profilaktyki przeciwgrzybiczej i leczenia wśród dorosłych biorców przeszczepu płuc we wczesnym okresie pooperacyjnym;
- **Kutluğ 2021**, tj. badanie retrospektywne oceniające długoterminową skuteczność profilaktyki worykonazolem u 7 pacjentów z przewlekłą chorobą ziarniniakowa (ang. chronic granulomatous disease);
- **Ostrosky-Zeichner 2022**, tj. wieloośrodkowe, prospektywne badanie obserwacyjne, w którym przedstawiono wyniki z rejestrów leczenia inwazyjnych zakażeń grzybiczych u pacjentów stosujących triazole;
- **Avcu 2023**, tj. retrospektywne badanie, w którym analizowano dane dotyczące częstości występowania intensywnych zakażeń grzybiczych i efektów profilaktyki przeciwgrzybiczej wśród dzieci z białaczką szpikową.

### 3.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

Poniżej przedstawiono najważniejsze wyniki i wnioski pochodzące z odnalezionych badań pierwotnych i wtórnych w ramach przeglądu:

- **Przegląd systematyczny Boutin 2022**

**Metodyka:** W wyniku przeglądu systematycznego przeprowadzonego zgodnie z wytycznymi PRISMA 2020 włączono 300 badań, w których łącznie opisano 1076 przypadków inwazyjnych zakażeń grzybiczych wynikających z przełamania profilaktyki (ang. breakthrough invasive fungal infections) worykonazolem (42,5%) i pozakonazolem (57,5%). Dominującą jednostką chorobową w populacji docelowej była ostra białaczka (ponad 41%) oraz nieokreślone, hematologiczne zaburzenia wysokiego ryzyka (ponad 32%). Większość pacjentów pochodziła z regionu europejskiego i Ameryki Północnej.

**Wyniki:** Najczęściej występującymi patogenami były *Aspergillus* (40%), *Mucorales* (20%), *Candida* (18%) i *Fusarium* (9%). *Mucorales* występowały częściej wśród pacjentów stosujących worykonazol (32,0% vs 11,2%), podczas gdy *Aspergillus* i *Fusarium* były częstsze wśród pacjentów stosujących pozakonazol (*Aspergillus*, 29,2% stosujących worykonazol oraz 47,8% stosujących pozakonazol; *Fusarium*, 6,9% stosujących worykonazol oraz 10,7% stosujących pozakonazol). Ostateczną, domniemaną lub prawdopodobną oporność na leki przeciwgrzybicze stwierdzono u 31% przypadków ogółem. Śmiertelność z powodu zakażeń odnotowano w 117 przypadkach i wyniosła 35%.

Zarówno pochodzenie geograficzne (Ameryka Płn., Azja Pacyficzna; grupa referencyjna - Europa) oraz profilaktyka worykonazolem niezależnie wiązały się z istotnie statystycznie większym prawdopodobieństwem wykrycia *Mucorales* jako patogenu, podczas gdy ostra białaczka u badanych wiązała się z niższym prawdopodobieństwem jego wykrycia. Profilaktyka worykonazolem wykazała najsilniejszy istotną statystycznie różnicę w zakresie wykrycia *Mucorales* jako patogenu, z ryzykiem wystąpienia prawie 3 razy wyższym niż pozakonazol (skorygowany OR [95% CI] wyniósł 2,95 [2,08; 4,19],  $p < 0,001$ ).

- **RWE Nguyen 2023**

**Metodyka:** Na podstawie danych pochodzących z wielośrodkowego rejestru (USA) za okres marzec 2017–kwiecień 2020 r., analizą objęto podgrupę pacjentów z obniżoną odpornością, którzy otrzymali triazole II generacji jak worykonazol, izawukonazol, pozakonazol lub różne sekwencje ww. leków, w celach profilaktycznych (n=1177).

Blisko 256 pacjentów było leczonych izawukonazolem, 397 otrzymywało pozakonazol a 272 worykonazol, natomiast 252 pacjentów otrzymywało różne sekwencje ww. leków.

Charakterystyka pacjentów włączonych do analizy była zbliżona w poszczególnych grupach leczenia, różnili się głównie czynnikami ryzyka. Najczęściej odnotowywaną jednostką chorobową były hematologiczne nowotwory złośliwe (średnio 77% całej populacji badanych). Nieco mniej stanowili pacjenci z neutropenią lub przyjmujący kortykosteroidy (po 60%). Mediana wieku wynosiła 60 lat.

**Wyniki:** Większość (ponad 95%) pacjentów otrzymała pierwotną lub wtórną profilaktykę triazolami w momencie indeksowania/rekrutacji do badania. Wśród podgrup leczenia, pozostało przy swoim pierwotnym leku ponad 84% (225/267) w grupie worykonazolu, 78% (191/245) w grupie izawukonazolu i 72% (266/368) w grupie pozakonazolu. Mediana trwania leczenia worykonazolem wynosiła ok. 47 dni.

Zdarzenia niepożądane zgłaszano najczęściej wśród osób z sekwencjami różnych leków (ok. 25%), natomiast w grupie worykonazolu wynosiły 10%, nieco mniej dla grupy leczonej pozakonazolem (ok. 8%) i izawukonazolem (2%).

Wśród działań niepożądanych triazoli, zgłaszanych u więcej niż 1% populacji badanych, w grupie worykonazolu zgłaszano głównie hepatotoksyczność (ok. 9%). Odsetki te były mniejsze w pozostałych grupach, jedynie dla populacji przyjmujących zróżnicowane sekwencje leków, częściej zgłaszano działania niepożądane związane z leczeniem. Przerwanie leczenia w związku z działaniami niepożądanymi odnotowano ogólnie u 11,1% badanych, natomiast najwięcej w grupie przyjmującej worykonazol – 10,1%.

Infekcje wynikające z przełamania profilaktyki (ang. breakthrough invasive fungal infections) wystąpiły u 7,1% pacjentów ogółem zgodnie z oceną badacza. Najwięcej z nich dotyczyło różnych/wielokrotnych sekwencji triazoli (15,8%), po ok. 5% odnotowano w przypadku profilaktyki izawukonazolem czy pozakonazolem a najmniej w przypadku profilaktyki worykonazolem – ok. 4%. Wśród najczęściej wykrywanych gatunków wymieniano *Aspergillus* i *Candida* ogółem, natomiast w grupie worykonazolu były to nieliczne przypadki.

### • Badanie Crone 2022

**Metodyka:** W ramach badania oceniano przestrzeganie zaleceń w zakresie profilaktyki inwazyjnych zakażeń grzybiczych (IFI, ang. invasive fungal infections) oraz częstość występowania zdarzeń niepożądanych w ramach:

- profilaktyki uniwersalnej, tj. z zastosowaniem worykonazolu (200 mg dwa razy dziennie przez pierwsze 12 tyg. po transplantacji) oraz
- profilaktyki ukierunkowanej, tj. z zastosowaniem pozakonozolu (POS-Tab 300 mg raz na dobę) i wziewnej liposomalnej amfoterycyny B (25 mg raz dziennie) od momentu przeszczepienia do 12 tygodni po przeszczepieniu.

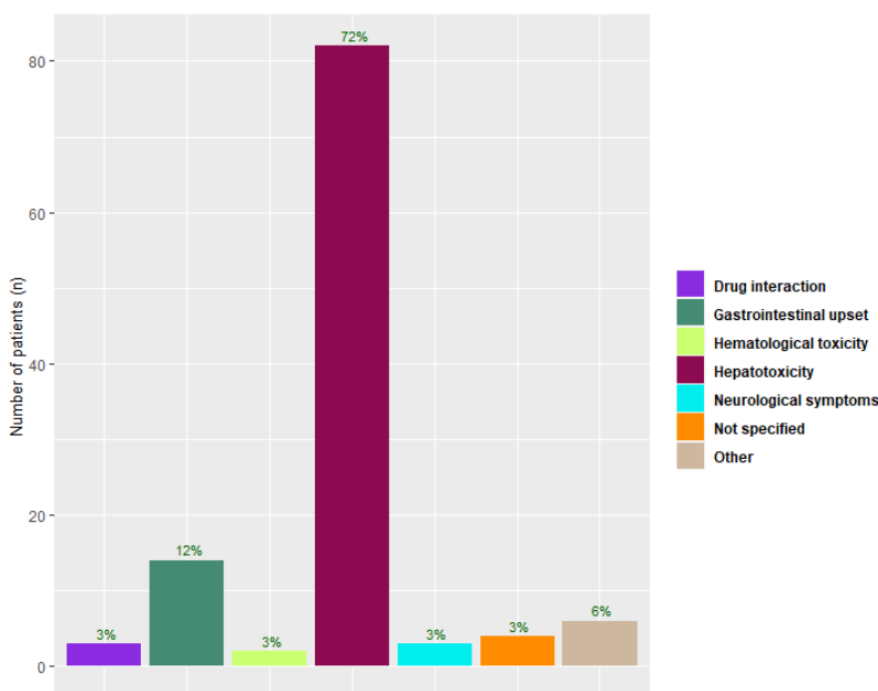
Do badania włączono 295 biorców przeszczepu płuc (>16 r.ż.) z Narodowego Centrum Przeszczepiania Płuc w Kopenhadze, w latach 2010-2019. Blisko 193 pacjentów miało wykonany przeszczep w okresie powszechnej profilaktyki przeciwgrzybiczej (2010–2016), a 102 pacjentów w okresie ukierunkowanej profilaktyki przeciwgrzybiczej (2016–2019). Mediana wieku wyniosła 53 lata (IQR 43–58), a mediana wskaźnika masy ciała (BMI) wyniosła 21,8 (IQR 18,6–26,0). Wiek i BMI w momencie przeszczepienia były wyższe wśród pacjentów przeszczepionych w okresie profilaktyki ukierunkowanej, a większy odsetek pacjentów otrzymał podwójny przeszczep płuc w porównaniu z okresem profilaktyki uniwersalnej. W obu przypadkach główną chorobą podstawową prowadzącą do przeszczepienia była rozedma płuc występująca okresowo, ale u większego odsetka biorców przeszczepu w okresie profilaktyki uniwersalnej występowała mukowiscydoza w porównaniu z okresem profilaktyki ukierunkowanej (odpowiednio 19% vs 8%).

**Wyniki:** Ostatecznie profilaktykę uniwersalną wdrożono u 183/193 pacjentów a profilaktykę ukierunkowaną u 6/102 chorych.

#### Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych

Spośród 183 pacjentów otrzymujących profilaktykę worykonazolem 114 (62%) przedwcześnie przerwało profilaktykę. Mediana czasu stosowania profilaktyki worykonazolem wyniosła 36 dni. Wśród osób, które przedwcześnie przerwały leczenie worykonazolem, średni czas do odstawienia worykonazolu wyniósł 15 dni. Główną przyczyną przedwczesnego przerwania leczenia była hepatotoksyczność, którą zgłoszono u 82 (72%) pacjentów po przeszczepie płuc. Pozostałe przyczyny zostały przedstawione na rycinie poniżej.

W przypadku profilaktyki pozakonazolem, 4 na 6 pacjentów ukończyło cały kurs terapii (67%), natomiast różnice pomiędzy populacją, której podawano worykonazol a populacją z profilaktyką pozakonazolem były zbyt duże żeby osiągnąć istotne statystycznie wyniki.



**Rysunek 1. Główne przyczyny przedwczesnego przerwania uniwersalnej profilaktyki worykonazolem w populacji po przeszczepie płuc wg Crone 2022**

Wykres słupkowy przedstawia rozkład skutków ubocznych prowadzących do przerwania leczenia jako zgłaszane przez klinicystów. Odsetek działań niepożądanych jest tożsamy z odsetkiem wszystkich pacjentów przerywających leczenie.

- **Badanie Pióro 2022**

Metodyka: Badanie obejmowało dane od 127 biorców przeszczepu płuc (w latach 2014-2021, w jednym ośrodku). U większości pacjentów dokonano podwójnego przeszczepu płuca (116/127, tj. ok. 91%). Średni wiek wynosił 37 lat a ponad 65% stanowili mężczyźni. Najczęstszym wskazaniem do przeszczepu płuc była mukowiscydoza (ponad 46%).

Głównym celem badania była ocena skuteczności profilaktyki przeciwgrzybiczej we wczesnym i długoterminowym okresie po przeszczepie. Wczesny okres zdefiniowano jako rozpoczynający się od przyjęcia na oddział intensywnej terapii po przeszczepie i kończący się wypisaniem pacjenta. Długoterminowy okres zdefiniowano jako pierwszy rok po przeszczepie.

We wczesnym okresie wszyscy pacjenci otrzymywali wziewną amfoterycynę B. Jak również w tej grupie byli pacjenci, którzy byli leczeni dożylnie kaspofunginą, dożylnie/doustnie worykonazolem lub obydwoma. W okresie długoterminowym blisko 60% pacjentów otrzymywało worykonazol a ok. 13% otrzymywało itrakonazol, natomiast ok. 27% pacjentów wymagało zmiany leczenia przeciwgrzybiczego z różnych powodów.

Wyniki: Zarówno kaspofungina, jak i worykonazol okazały się być odpowiednią i względnie skuteczną profilaktyką przeciwgrzybiczą oraz opcjami leczenia po przeszczepie płuc. Nie było istotnej różnicy między worykonazolem a kaspofunginą jako środkami przeciwgrzybiczymi stosowanymi we wczesnym okresie po przeszczepie ( $p=0,477$ ). Nie było też istotnej różnicy między worykonazolem a itrakonazolem jako środkami przeciwgrzybiczymi stosowanymi w pierwszym roku po przeszczepie ( $p=0,496$ ). Nie wykazano zatem żadnej przewagi ww. technologii lekowych nad innymi. Autorzy badania podkreślają konieczność dalszych badań w tym kierunku.

- **Badanie Kutluğ 2021**

Metodyka: Do retrospektywnego badania Kutluğ 2021 włączono 7 pacjentów z przewlekłą chorobą ziarniniakowa (CGD). Wszystkie dane pochodziły z rejestrów szpitalnych (z Turcji). Pacjenci, u których stosowano profilaktykę worykonazolem przez sześć miesięcy lub dłużej po zakończeniu badań klinicznych i/lub laboratoryjnym rozpoznaniu inwazyjnej choroby grzybiczej (IFD) zostały włączone do niniejszego badania. Inwazyjne zakażenia grzybicze zostały sklasyfikowane jako udowodnione lub prawdopodobne.

Wyniki: Wszyscy pacjenci to mężczyźni. Mediana wieku w momencie rozpoznania wynosiła 7 (4,5-19) lat. *Aspergillus spp* wykazano u trzech pacjentów. Mediana wieku, w którym wystąpiło pierwsze IFD, wynosiła 10 (4,5-19) lat. Mediana okresu obserwacji wynosiła 6 (3-16) lata. Po profilaktyce worykonazolem u 6 pacjentów nie wystąpiło IFD po raz drugi. Tylko jeden pacjent, cierpiał na grzybicze zapalenie kości i szpiku oraz nawracające IFD pomimo poddania się profilaktyce worykonazolem. U jednego pacjenta rozwinęła się zmiana podobna do teczni na policzku, które ustąpiły po zaprzestaniu stosowania worykonazolu w profilaktyce.

- **Badanie RWE Ostrosky-Zeichner 2022**

Metodyka: Dane przedstawione w badaniu pochodzą z 55 ośrodków (USA), z okresu od marca 2017 do kwietnia 2020. Włączeni pacjenci otrzymywali izawukonazol, pozakonazol lub worykonazol jako profilaktyka lub leczenie. Do pełnej analizy FAS (full analysis set) włączono 1993 pacjentów (510 stosujących tylko izawukonazol, 540 pozakonazol, 491 worykonazol, natomiast 452 stosowało kolejno kilka ww. terapii). Do analizy bezpieczeństwa SAF (safety analysis set) włączono 2009 pacjentów. 816 pacjentów stosowało triazole jako leczenie, 1177 jako profilaktykę. 57,8% pacjentów stanowili mężczyźni, średnia wieku wyniosła 59 lat.

Wyniki: Wśród pacjentów z inwazyjnym zakażeniem grzybiczym, które wystąpiło w trakcie badania, najczęściej występującymi patogenami były *Aspergillus fumigatus* podczas stosowania izawukonazolu (18,2% [10/55]) i worykonazolu (25,5% [12/47]) oraz *Candida glabrata* w grupie pozakonazolu (20,9%) [9/43]). Całkowitą/częściową odpowiedź kliniczną stwierdzono u 59,1% (591/1001) pacjentów poddanych oceny. Wystąpienie inwazyjnego zakażenia grzybicznego przełamującego profilaktykę odnotowano tylko u 7,1% (73/1030) pacjentów. Niekorzystne reakcje na leki zgłaszano u 14,7% (296/2009) pacjentów (3,9% [20/514] leczonych izawukonazolem, 11,3% [62/547] pozakonazolem i 14,2% [70/494] worykonazolem).

- **Badanie Avcu 2023**

Metodyka: Przeprowadzono retrospektywny przegląd danych pacjentów pediatrycznych leczonych z powodu AML w okresie od stycznia 2004 r. do grudnia 2004 r. (z jednego ośrodka w Turcji). Włączono 78 pacjentów. 51,3% stanowiły osoby płci męskiej. Mediana wieku wyniosła 123 miesiące. IFI rozwinęło się u 28 (35,8%) pacjentów. Mediana wieku osób z grupy IFI była wyższa i wyniosła 165,5 miesięcy.

Wyniki: Profilaktykę worykonazolem stosowało 54 pacjentów (69,2%). Brak profilaktyki wiązał się z istotnie statystycznie wyższym odsetkiem występowania IFI w porównaniu z grupą pacjentów stosującą profilaktykę worykonazolem (54,5% vs 27,3%,  $p=0,01$ , OR (95%CI) = 0,288 (0,104; 0,797). Inwazyjna aspergiloza (IA)

wystąpiła u 10 z 25 pacjentów z grupy bez profilaktyki oraz 12 z 54 stosujących profilaktykę (brak różnicy istotnej statystycznie). Stosowanie profilaktyki wpłynęło także na znaczący spadek w wynikach CT sugerujących grzybicze zapalenie płuc ( $p=0,005$ , OR (95% CI) = 0,190 (0,058; 0,627). Jednocześnie nie nastąpiła znacząca zmiana dla wskaźnika IFI spowodowanego *Candida* spp. w grupie stosującej profilaktykę. Szczegółowe wyniki z badania przedstawiono poniżej.

**Tabela 3. Wyniki badania Avcu 2023**

	No prophylaxis (n = 24)	Voriconazole prophylaxis (n = 54)	p	OR (95% CI)
IFI episode (n [%])	13 (56.5)	15 (27.3)	<b>0.01</b>	0.288 (0.104-0.797)
IA episode (n [%]) ( <i>Proven, probable, possible</i> )	10 (56.5)	12 (21.8)	0.05	
IFI due to <i>Candida</i> spp. (n [%])	4 (17.4)	5 (9.1)	0.2	
Fungal pneumonia on CT scan (n [%])	9 (39.1)	6 (10.9)	<b>0.005</b>	0.190 (0.058-0.627)

CT indicates computerized tomography; IA, invasive Aspergillosis; IFI, invasive fungal infection; OR, odds ratio.

CI, przedział ufności; CT, tomografia komputerowa; IA, inwazyjna aspergiloza; IFI, inwazyjne zakażenie grzybicze; OR, iloraz szans

### 3.4. Podsumowanie

W ramach analizy włączono jedno badanie wtórne, tj. przegląd systematyczny **Boutin 2022** dot. profilaktyki inwazyjnych zakażeń grzybiczych (IFI) w populacji z hematologicznymi zaburzeniami wysokiego ryzyka i sześć badań pierwotnych uwzględniających profilaktykę worykonazolem, tj.:

- 2 badania retrospektywne jednośrodkowe dot. populacji po przeszczepie płuc (**Crone 2022** – Dania oraz **Piório 2022** – Polska);
- 2 RWE USA dot. populacji z niedoborami odporności (**Ostrosky-Zeichner 2022** oraz **Nguyen 2023**);
- 1 badanie retrospektywne dot. populacji z przewlekłą chorobą ziarniniakową (**Kutluğ 2021**);
- 1 badanie retrospektywne dot. populacji pediatrycznej z białaczką szpikową (**Avcu 2023**).

W wyniku przeglądu systematycznego **Boutin 2022** opisującego 1076 przypadków inwazyjnych zakażeń grzybiczych wynikających z przełamania profilaktyki (ang. breakthrough invasive fungal infections) worykonazolem i pozakonazolem, stwierdzono, że najczęściej wykrywanym patogenem w grupie worykonazolu były *Mucorales*. Profilaktyka worykonazolem wykazała istotny statystycznie efekt w zakresie wykrycia ww. patogenu, z ryzykiem prawie 3 razy wyższym niż pozakonazol (skorygowany OR [95% CI] wyniósł 2,95 [2,08; 4,19],  $p < 0,001$ ).

W duńskim badaniu **Crone 2022** dot. dorosłych biorców przeszczepów płuc uwzględniano zarówno profilaktykę worykonazolem ( $n=183$ ), jak i pozakonazolem ( $n=6$ ). Blisko 62% pacjentów przerwało przedwcześnie profilaktykę worykonazolem. Wśród głównych przyczyn przerwania leczenia wymieniano hepatotoksyczność zgłoszoną u blisko 72% pacjentów po przeszczepie. W przypadku populacji leczonej pozakonazolem wyniki nie były istotne ze względu na niską liczebność pacjentów.

W polskim badaniu **Piório 2022** dot. również populacji po przeszczepie płuc przeanalizowano wyniki profilaktyki przeciwgrzybiczej dla 127 dorosłych pacjentów z zastosowaniem kaspofunginy, worykonazolu czy itrakonazolu. Nie wykazano jednak żadnej wzajemnej przewagi ww. technologii lekowych. Autorzy badania wnioskujeją jednak, że zarówno kaspofungina, jak i worykonazol okazały się być odpowiednią i względnie skuteczną profilaktyką przeciwgrzybiczą oraz opcjami leczenia po przeszczepie płuc.

Włączone do analizy badanie rzeczywistej praktyki klinicznej **Nguyen 2023** (RWE USA), podobnie jak wyniki przeglądu **Boutin 2022**, odnosiło się do IFI wynikających z przełamania stosowanej profilaktyki u pacjentów z ogólnymi niedoborami odporności, w szczególności związanymi z zaburzeniami hematologicznymi. W danym badaniu analizowano grupy przyjmujące worykonazol, izawukonazol, pozakonazol ale i złożone sekwencje ww. technologii. Ogółem infekcje wynikające z przełamania profilaktyki wystąpiły u 7,1% pacjentów, natomiast najniższy odsetek z nich dotyczył profilaktyki worykonazolem tj. 4%. W badaniu tym odniesiono się również do działań niepożądanych triazoli, gdzie w grupie worykonazolu zgłaszano głównie hepatotoksyczność. Profilaktyka worykonazolem w związku z ww. działaniami niepożądanymi wiązała się z najwyższym odsetkiem przerwania leczenia. Zbliżone wyniki do ww. RWE zostały odnotowane również w RWE **Ostrosky-Zeichner 2022**.

W tureckim badaniu **Kutluğ 2021** oceniano długoterminową skuteczność profilaktyki worykonazolem u 7 pacjentów z przewlekłą chorobą ziarniniakową z przebyłą inwazyjną chorobą grzybiczą (IFD). Zgodnie z wynikami po profilaktyce worykonazolem u 6 pacjentów nie wystąpiło IFD po raz drugi. Tylko jeden pacjent, cierpiał na grzybicze zapalenie kości i szpiku oraz nawracające IFD pomimo poddania się profilaktyce worykonazolem. U jednego pacjenta rozwinęła się zmiana podobna do tocznia na policzku, które ustąpiły po zaprzestaniu stosowania worykonazolu w profilaktyce.

W tureckim badaniu **Avcu 2023** analizowano dane dotyczące częstości występowania IFI i efektów profilaktyki przeciwgrzybiczej wśród dzieci z białaczką szpikową. Profilaktykę worykonazolem stosowało 54 pacjentów (69,2%). Brak profilaktyki wiązał się z istotnie statystycznie wyższym odsetkiem występowania IFI w porównaniu z grupą pacjentów stosującą profilaktykę worykonazolem (54,5% vs 27,3%,  $p=0,01$ , OR (95%CI) = 0,288 (0,104; 0,797)).

Poprzednie opracowanie Agencji (OT.4221.38.2021) zawierało dowody o zbliżonej jakości, uwzględniając m.in. przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową (NMA, Zeng 2021) w populacji dorosłych z nowotworami hematologicznymi (w trakcie chemioterapii lub po HSCT) wskazujący na istotnie statystycznie wyższe ryzyko wystąpienia inwazyjnych zakażeń grzybiczych w grupie placebo (OR=3,40 [95%CrI: 1,41;7,14]) w porównaniu z worykonazolem. Z kolei w zakresie przedstawionej w ww. NMA hierarchii leków wg SUCRA worykonazol zajmował drugą pozycję, zaraz po pozakonazolu. Oprócz ww. odnaleziono również trzy badania obserwacyjne dot. pacjentów z ostrą białaczką szpikową lub po przeszczepie płuc oraz jedno badanie eksperymentalne w populacji pediatrycznej z nowotworami hematologicznymi podczas chemioterapii wskazujące na porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo worykonazolu do innych leków stosowanych w profilaktyce zakażeń grzybiczych.

## 4. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

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. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr OT.4221.38.2021. Na podstawie ww. opracowania wydano pozytywną Opinię Rady Przejrzystości nr 115/2021 w sprawie zasadności kontynuacji finansowania ze środków publicznych substancji czynnej voriconazolum we wskazaniu pozarejestryjnym: profilaktyka inwazyjnych zakażeń grzybiczych u pacjentów wysokiego ryzyka z zespołami przebiegającymi z niedoborami odporności. Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednim opracowaniu.

### Rekomendacje kliniczne

Wyszukiwanie wytycznych klinicznych ukierunkowano na odnalezienie informacji o postępowaniu w profilaktyce inwazyjnych zakażeń grzybiczych (IFI) u pacjentów wysokiego ryzyka niedoboru odporności, w tym m.in. leczonych immunosupresyjnie, z zakażeniami (typu HIV), z nowotworami, zaburzeniami metabolicznymi i chorobami z autoimmunizacji.

Odnaleziono:

- polskie wytyczne PTN AIDS 2023 dotyczące zasad opieki nad pacjentami zakażonymi HIV (w leczeniu kandydozy błony śluzowej jamy ustnej, gardła i przełyku u pacjentów zakażonych HIV);
- amerykańskie wytyczne NCCN 2024 dotyczące prewencji i leczenia infekcji związanych z nowotworami;
- niemieckie wytyczne AGIHO / DGHO 2023 dotyczące profilaktyki inwazyjnych chorób grzybiczych u pacjentów z nowotworami hematologicznymi;
- hiszpańskie wytyczne SEOM 2022 dotyczące profilaktyki zakażeń u pacjentów z nowotworami.
- amerykańsko - europejski Panel ekspertów 2023 dotyczący profilaktyki zakażeń grzybiczych u pacjentów ze szpiczakiem mnogim leczonych przeciwciałami bispecyficznymi

We wszystkich powyższych wytycznych rekomendowano profilaktyczne stosowanie worykonazolu.

### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

W wyniku aktualizacji przeglądu systematycznego do niniejszego opracowania włączono jedno badanie wtórne – Boutin 2022 oraz sześć badań pierwotnych – Nguyen 2023, Crone 2022, Pióro 2022, Kutluğ 2021, Ostrosky-Zeichner 2022, Avcu 2023.

Zgodnie z wynikami przeglądu Boutin 2022 profilaktyka worykonazolem wykazała istotną statystycznie różnicę w zakresie wykrycia patogenu *Mucorales*, z ryzykiem wystąpienia prawie 3 razy wyższym niż pozakonazol (skorygowany OR [95% CI] wyniósł 2,95 [2,08; 4,19],  $p < 0,001$ ).

Badania pierwotne różniły się zastosowaną metodyką oraz uwzględnioną populacją. Zgodnie z wynikami badań profilaktyka worykonazolem wiązała się z niższym odsetkiem występowania infekcji grzybiczych. Jakościowo badania i wnioski z badań są zbieżne z przedstawionymi w raporcie AOTMiT z 2021 roku. Co istotne w badaniach Crone 2022 i RWE Nguyen 2023 zwraca się uwagę na hepatotoksyczność worykonazolu jako działania niepożądanego związanego z przerwaniem profilaktyki przeciwgrzybiczej w populacji z niedoborami odporności. Natomiast polskie jednośrodkowe badanie Pióro 2022 wskazuje, że żadna z analizowanych technologii profilaktycznych (w tym worykonazol) nie wykazuje istotnej przewagi.



## 5. Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

- Avcu 2023** Avcu G, Karadas N, Goktepe SO, Bal ZS, Metin DY, Polat SH, Aydinok Y, Karapinar DY. Invasive Fungal Infections in Children With Acute Myeloid Leukemia: A Single-center Experience Over 19 Years. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2023 Oct 1;45(7):392-397. doi: 10.1097/MPH.0000000000002723. Epub 2023 Jul 13. PMID: 37526370.
- Boutin 2024** Boutin CA, Durocher F, Beauchemin S, Ziegler D, Abou Chakra CN, Dufresne SF. Breakthrough Invasive Fungal Infections in Patients With High-Risk Hematological Disorders Receiving Voriconazole and Posaconazole Prophylaxis: A Systematic Review. *Clin Infect Dis.* 2024 May 16:ciae203. doi: 10.1093/cid/ciae203. Epub ahead of print. PMID: 38752732.
- Crone 2022** Crone CG, Wulff SM, Helweg-Larsen J, Bredahl P, Arendrup MC, Perch M, Helleberg M. Adverse Events Associated with Universal versus Targeted Antifungal Prophylaxis among Lung Transplant Recipients-A Nationwide Cohort Study 2010-2019. *Microorganisms.* 2022 Dec 15;10(12):2478. doi: 10.3390/microorganisms10122478. PMID: 36557731; PMCID: PMC9787947.
- Kutluğ 2021** Şeyhan Kutluğ et al. The Efficacy of Long-Term Voriconazole Prophylaxis on Seven Patients with Chronic Granulomatous Disease and Review of the Literature. *J Pediatr Inf* 2021;15(4):e203-e209, DOI: 10.5578/ced.20219601 <https://www.cocukenfeksiyondergisi.org/upload/documents/2021-04-en/203-209%20Seyhan%20Kutlug.pdf>
- Nguyen 2023** Nguyen MH, Ostrosky-Zeichner L, Pappas PG, Walsh TJ, Bubalo J, Alexander BD, Miceli MH, Jiang J, Song Y, Thompson GR 3rd. Real-world Use of Mold-Active Triazole Prophylaxis in the Prevention of Invasive Fungal Diseases: Results From a Subgroup Analysis of a Multicenter National Registry. *Open Forum Infect Dis.* 2023 Aug 7;10(9):ofad424. doi: 10.1093/ofid/ofad424. PMID: 37674634; PMCID: PMC10478153.
- Ostrosky-Zeichner 2022** Ostrosky-Zeichner L, Nguyen MH, Bubalo J, Alexander BD, Miceli MH, Pappas PG, Jiang J, Song Y, Thompson GR 3rd. Multicenter Registry of Patients Receiving Systemic Mold-Active Triazoles for the Management of Invasive Fungal Infections. *Infect Dis Ther.* 2022 Aug;11(4):1609-1629. doi: 10.1007/s40121-022-00661-5. Epub 2022 Jun 18. PMID: 35716251; PMCID: PMC9334502. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9334502/>
- Pióro 2022** Pióro A, Latos M, Urlik M, Staćel T, Gawęda M, Pandel A, Przybyłowski P, Knapik P, Ochman M. Antifungal Prophylaxis and Treatment Among Lung Transplant Recipients in Early Postoperative Stage: A Single-Center Study. *Transplant Proc.* 2022 May;54(4):1104-1108. doi: 10.1016/j.transproceed.2022.02.015. Epub 2022 Apr 15. PMID: 35437151.

### Rekomendacje kliniczne

- AGIHO / DGHO 2023** Stemler J, Mellinshoff SC, et al.. Primary prophylaxis of invasive fungal diseases in patients with haematological malignancies: 2022 update of the recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society for Haematology and Medical Oncology (DGHO). *J Antimicrob Chemother.* 2023 Aug 2;78(8):1813-1826. doi: 10.1093/jac/dkad143. PMID: 37311136; PMCID: PMC10393896.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10393896/pdf/dkad143.pdf> (dostęp 28.06.2024)
- NCCN 2024** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections. Version 1.2024 — April 30, 2024 [nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/infections.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/infections.pdf) (dostęp 28.07.2024).
- Panel ekspertów 2023** Rajee N, Anderson K, et al.. Monitoring, prophylaxis, and treatment of infections in patients with MM receiving bispecific antibody therapy: consensus recommendations from an expert panel. *Blood Cancer J.* 2023 Aug 1;13(1):116. doi: 10.1038/s41408-023-00879-7. PMID: 37528088; PMCID: PMC10394080.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10394080/> (dostęp 28.06.2024)
- PTN\_AIDS 2023** Parczewski M. et al. Zasady opieki nad osobami zakażonymi HIV. Zalecenia PTN AIDS 2023. [https://www.ptnaids.pl/images/pliki/aids\\_2023-zakladki.pdf](https://www.ptnaids.pl/images/pliki/aids_2023-zakladki.pdf) (dostęp 28.06.2024)
- SEOM 2022** Echavarría I, Carrión Galindo JR, et al. SEOM clinical guidelines for the prophylaxis of infectious diseases in cancer patients (2021). *Clin Transl Oncol.* 2022 Apr;24(4):724-732. doi: 10.1007/s12094-022-02800-3. Epub 2022 Mar 1. PMID: 35230619; PMCID: PMC8886704. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8886704/> (dostęp 28.06.2024)

### Pozostałe publikacje

- OT.4221.38.2021** AOTMiT 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. 04.08.2021. Opracowanie nr: OT.4221.38.2021.

## 6. Załączniki

### 6.1. Wykaz leków zawierających voriconazolum finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania

Tabela 4. Refundowane produkty lecznicze w ocenianym wskazaniu zgodnie z obwieszczeniem MZ z dnia 17.06.2024

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod GTIN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
<b>112.1, Leki przeciwgrzybicze do stosowania ogólnego – pochodne triazolu – worykonazol</b>							
Voriconazol Polpharma, tabl. powł., 200 mg	20 szt.	05909991063177	135,79	143,93	138,02	ryczałt	22,28
Voriconazole Accord, tabl. powł., 200 mg	30 szt.	05055565731536	178,20	188,89	207,03	ryczałt	3,20

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

### 6.2. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 5. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 27.06.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Search: Voriconazole[MeSH Terms]	4 524
#2	Search: Voriconazole	9 036
#3	Search: 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 Voriconazol[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]	8 474
#4	#1 or #2 or #3	9 047
#5	Search: prevention[MeSH Subheading]	1 495 579
#6	Search: prevention[tiab]	750 080
#7	Search: preventive[tiab]	180 375
#8	Search: prevent*[tiab]	1 878 648
#9	Search: prophylax*[tiab]	119 413
#10	Search: prophylac*[tiab]	100 021
#11	Search: #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10	2 992 565
#12	Search: #4 and #11	1 171
#13	Search: #4 and #11 Filters: from 2021/7/20 - 3000/12/12	212

Tabela 6. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 28.06.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	exp voriconazole/	27531
#2	Voriconazole.ab,kf,ti.	13107
#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).ab,kf,ti.	13287
#4	1 or 2 or 3	28464
#5	exp prophylaxis/	1253178

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#6	prophylaxis.ab,kf,ti.	185516
#7	prophyla*.ab,kf,ti.	302924
#8	5 or 6 or 7	1408011
#9	exp prevention/	1822125
#10	prevention.ab,kf,ti.	961571
#11	prevent*.ab,kf,ti.	2434245
#12	9 or 10 or 11	3706575
#13	8 or 12	3814274
#14	4 and 13	5599
#15	limit 14 to (human and yr="2021 -Current")	1256

Tabela 7. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 21.03.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Voriconazole] explode all trees	264
#2	(Voriconazole):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	518
#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 Voritex OR Voriz OR Vornal OR Vosiczaz):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	523
#4	#1 or #2 or #3	523
#5	(prevention):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	292465
#6	(preventive):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	292398
#7	(prevent*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	292609
#8	(prophylax*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	30396
#9	(prophylac*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	19972
#10	#5 or #6 or #7 or #8 or #9	309872
#11	#4 and #10 with Cochrane Library publication date Between Jul 2021 and Aug 2024	7

### 6.3. Diagram PRISMA

