



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Itrakonazol
we wskazaniu innym niż określone w ChPL:
zakażenia grzybicze u pacjentów po przeszczepie
szpiku – profilaktyka
Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego
finansowania leków zawierających daną substancję
czynną we wskazaniach innych niż wymienione
w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Raport nr: OT.4321.18.2019

Data ukończenia: 09 kwietnia 2019 r.

Spis treści

1. Przedmiot i historia zlecenia	3
2. Rekomendacje kliniczne	4
3. Wskazanie dowodów naukowych	11
3.1. Zakażenia grzybicze u pacjentów po przeszczepie szpiku – profilaktyka	11
3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych.....	11
3.1.2. Opis badań włączonych do analizy.....	11
3.2. Omówienie wyników badań oraz ograniczenia analizy klinicznej	13
4. Źródła.....	15
5. Załączniki.....	16
5.1. Wykaz leków zawierających ocenianą substancję czynną finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania	16
5.2. Strategia wyszukiwania publikacji	17

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 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do raportu nr BOR.434.12.2016, na podstawie którego została wydana Opinia Rady Przejrzystości nr 149/2016 w sprawie zasadności objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną itakonazol w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL), to jest: zakażenia grzybicze u pacjentów po przeszczepie szpiku – profilaktyka.

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

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

2. Rekomendacje kliniczne

Dnia 18.03.2019 r. w Agencji przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w raporcie AOTMiT z 2016 r.

Ze względu na fakt, że w ww. raporcie nie podano przeszukanych źródeł danych w niniejszym opracowaniu wytycznych klinicznych poszukiwano w ramach przeglądu systematycznego, opisanego w rozdziale 3 przedmiotowego opracowania Agencji oraz z wykorzystaniem wyszukiwarki internetowej (zastosowano następujące słowa kluczowe: rekomendacje/wytyczne/stanowisko/konsensus, zakażenia grzybicze/profilaktyka przeciwgrzybicza, przeszczepienie/przeszczep lub recommendation/guideline/statement/consensus, fungal infections/ antifungal prophylaxis, transplantation). Uwzględniano wytyczne opublikowane od 2016 r.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 8 wytycznych klinicznych, z których najważniejsze informacje przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTOiHD 2016 (Polska)	<p><u>Profilaktyka inwazyjnej choroby grzybiczej u dzieci</u></p> <p><u>Rekomendacje do stosowania pierwotnej profilaktyki przeciwgrzybiczej u dzieci z grupy wysokiego ryzyka</u></p> <p>Należy stosować profilaktykę pierwotną u pacjentów w grupie wysokiego ryzyka (to jest: u wszystkich pacjentów poddawanych terapii z powodu ostrej białaczki limfoblastycznej, ostrej białaczki szpikowej, zespołu mielodysplastycznego, ciężkiej anemii aplastycznej, przewlekłej choroby ziarniniakowej, ciężkiego złożonego niedoboru odporności oraz u pacjentów po przeszczepieniu allogenicznym komórek krwiotwórczych (allo-HSCT)), która swoim działaniem obejmuje grzyby pleśniowe. Lekiem z wyboru jest doustny pozakonazol. W czasie stosowania pozakonazolu nie zaleca się równoległego podawania inhibitorów pompy protonowej, a w przypadku konieczności zastosowania alkaloidów Vinca niezbędne jest czasowe odstawienie azolu (badania amerykańskie wskazują możliwość podania pozakonazolu w odstępie 24 godzin, ale nie jest to jeszcze potwierdzone). W czasie stosowania mykafunginy należy monitorować funkcje wątroby. Można również rozważyć zastosowanie flukonazolu, jednak trzeba pamiętać o jego skuteczności jedynie w profilaktyce infekcji <i>Candida albicans</i>. Aby móc zastosować flukonazol, pacjenci muszą spełnić dwa warunki: nie mogą być skolonizowani <i>Candida non-albicans</i> (np. <i>C. glabrata</i>, <i>C. krusei</i>) oraz konieczne jest monitorowanie galaktomannanu 2 x w tygodniu z uwagi na brak aktywności flukonazolu wobec grzybów pleśniowych.</p> <p><u>Rekomendacje do stosowania pierwotnej profilaktyki przeciwgrzybiczej u dzieci poddawanych allo-HSCT: okres neutropenii przed przyjęciem się przeszczepu (faza pre-engraftment)</u></p> <p>Pierwotna profilaktyka przeciwgrzybicza u dzieci poddawanych allo-HSCT jest rekomendowana w fazie neutropenii do czasu uzyskania rekonstrukcji hematologicznej. Opcje terapeutyczne obejmują flukonazol (aktywny jedynie wobec grzybów drożdżowych), mykafunginę, pozakonazol lub worykonazol. Ze względu na interakcje, nie należy stosować preparatów azolowych (z wyjątkiem flukonazolu) podczas chemioterapii wysokodawkowej.</p> <p><u>Rekomendacje do stosowania pierwotnej profilaktyki przeciwgrzybiczej u dzieci poddawanych allo-HSCT: okres po uzyskaniu odnowy hematologicznej</u></p> <p>U pacjentów po uzyskaniu rekonstrukcji hematologicznej po allo-HSCT, bez objawów GVHD, otrzymujących standardową immunosupresję, jest zalecane kontynuowanie profilaktyki przeciwgrzybiczej do osiągnięcia rekonstrukcji immunologicznej. U pacjentów poddanych zintensyfikowanemu leczeniu immunosupresyjnemu z powodu GVHD należy zastosować profilaktykę pierwotną wobec zakażeń grzybami pleśniowymi i drożdżowymi. Opcje terapeutyczne obejmują: pozakonazol i worykonazol.</p> <p><u>Rekomendacje do stosowania pierwotnej profilaktyki przeciwgrzybiczej u dzieci poddawanych auto-HSCT</u></p> <p>Należy rozważyć zastosowanie flukonazolu w pierwotnej profilaktyce infekcji <i>Candida albicans</i>, a w przypadku kolonizacji <i>C. glabrata/C. krusei</i> rozważyć zastosowanie mykafunginy lub kaspofunginy.</p> <p><u>Rekomendacje do stosowania pierwotnej profilaktyki przeciwgrzybiczej u dzieci z grupy niskiego ryzyka</u></p> <p>Profilaktyka jest wskazana w wybranych przypadkach w zależności od stwierdzenia dodatkowych czynników ryzyka (to jest: auto-HSCT; chorzy poddawani chemioterapii z powodu pozostałych chorób nowotworowych).</p> <p><u>Rekomendacje dla wtórnej profilaktyki przeciwgrzybiczej u dzieci</u></p> <p>Profilaktyka wtórna jest rekomendowana i ukierunkowana na wcześniej występujący czynnik etiologiczny. Czas stosowania: do ustąpienia fazy neutropenicznej lub stosowania immunosupresji. W profilaktyce zaleca się stosowanie pozakonazolu lub worykonazolu.</p> <p><i>W wytycznej nie przedstawiono informacji dotyczących siły zaleceń i jakości dowodów naukowych.</i></p> <p><i>Źródło finansowania: nie podano.</i></p>

ECIL, EBMT, EORTC, ICHS 2018 (Europa)	Pierwotna profilaktyka przeciwgrzybicza u dorosłych biorców allo-HSCT: przed przyjęciem się przeszczepu (faza pre-engraftment)		
	Lek przeciwgrzybiczy	Niskie ryzyko infekcji pleśni	Wysokie ryzyko infekcji pleśni
	flukonazol	A-I	A-III przeciwko
	pozakonazol (zawiesina lub doustne)	B-II	B-II
	ittrakonazol (zawiesina)	B-I	B-I
	worykonazol	B-I	B-I
	mykafungina	B-I	C-I
	kaspofungina i anidulafungina	brak danych	brak danych
	liposomalna amfoterycyna B	C-II	C-II
	liposomalna amfoterycyna B w aerozolu z flukonazolem	C-III	B-II
<p>Flukonazol jest nadal rekomendowany w ośrodkach z niską częstością infekcji pleśniowych (np. poniżej 5%, raportowana częstość allo-HSCT w PIDMA audit), ale tylko w połączeniu z podejściem diagnostycznym nakierowanym na pleśnię (biomarker i/lub skan-CT) lub podejściem terapeutycznym nakierowanym na pleśnię (empiryczna terapia przeciwgrzybicza) (A-I). Ośrodki z wyższą częstością infekcji pleśniowych powinny zaadoptować alternatywne podejście (A-III).</p> <p>Worykonazol otrzymał tymczasowo rekomendację A-I w pierwotnej przeciwgrzybiczej profilaktyce w allo-HSCT w ECIL-3 przed pełną publikacją badań Wingard 2010 i Marks 2011. Jednak pierwsze badanie (worykonazol vs flukonazol) ostatecznie nie wykazało różnic w przeżyciu wolnym od grzybicy, całkowitym przeżyciu, częstości inwazyjnej choroby przeciwgrzybiczej, inwazyjnej aspergilozy, empirycznego użycia przeciwgrzybiczych leków i toksyczności między porównywanymi grupami w badaniu. W dodatku większość badanej populacji składała się z biorców niskiego ryzyka HSCT. Drugie badanie (worykonazol vs ittrakonazol) wykazało wyższość worykonazolu w pierwszorzędownym, złożonym punkcie końcowym. Chociaż nie było różnic w częstości w udowodnionej/prawdopodobnej inwazyjnej infekcji grzybiczej (1,3% vs 2,1%) lub przeżyciu do 180 dni (81,9% vs 80,9%) odpowiednio dla worykonazolu i ittrakonazolu. Worykonazol był lepiej tolerowany i mógł być dawany przez istotnie dłuższy okres, z mniejszą koniecznością stosowania innych leków przeciwgrzybiczych. Niski wskaźnik udowodnionej i prawdopodobnej choroby grzybiczej był kolejnym problemem. Dlatego tymczasową rekomendację zamieniono na B-I.</p> <p>Ittrakonazol (iv., następnie zawiesina doustna vs flukonazol) dostarczał lepszej ochrony przeciwko inwazyjnej infekcji pleśniowej z podobną ochroną przeciwko candidas. Nie wykazano różnic w przeżyciu całkowitym lub przeżyciu wolnym od grzybicy. Jednak toksyczność leku i tolerancja ograniczała jego stosowanie jako lek profilaktyczny (B-I).</p> <p>Chociaż nie ma specyficznych, dużych, prospektywnych badań dotyczących profilaktyki pozakonazolu podczas fazy przed przyjęciem się przeszczepu, przypisano mu rekomendację B-II na podstawie wyników z danych dotyczących fazy neutropenicznej u pacjentów z AML/MDS.</p> <p>Dane dla echinokandydny są ograniczone do mykafunginy. Badanie porównujące mykafunginę z flukonazolem miało istotne niedociągnięcia, w tym przewagę osób z niskim ryzykiem (wyniki w zazwyczaj niskiej częstości infekcji grzybiczej) i brak wcześniej zdefiniowanego opracowania do diagnostyki inwazyjnej choroby grzybiczej. Z tego powodu profilaktyka mykafunginą otrzymała rekomendację B-I w ośrodkach z niską częstością infekcji pleśniowych i rekomendację C-I dla tych z wysoką częstością.</p> <p>Liposomalna amfoterycyna B w aerozolu dodana do flukonazolu nie jest rekomendowana w ośrodkach z niską częstością infekcji pleśniowych (C-III), chociaż istnieją dowody, że można te leki podawać w ośrodkach z wysokim ryzykiem (B-II). Liposomalnej amfoterycynie B w profilaktyce nadano rekomendację C-II.</p>			
Pierwotna profilaktyka przeciwgrzybicza u dorosłych biorców allog-HSCT: po okresie przeszczepienia (post-engraftment period)			
Lek przeciwgrzybiczy	Wysokie ryzyko GVHD		
pozakonazol	A-I ^{a,b}		
ittrakonazol	B-I ^b		
worykonazol	B-I ^b		
mykafungina	C-II		
kaspofungin i anidulafungina	brak danych		
liposomalna amfoterycyna B	C-II		
liposomalna amfoterycyna B w aerozolu z flukonazolem	brak danych		
flukonazol	A-III przeciwko		
<p>^A nie obserwowano różnic z placebo u pacjentów z przewlekłym GvHD, ^B zaleca się monitorowanie stężenia leku w surowicy.</p>			

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje																																																																																				
	<p>Biorąc pod uwagę istotny wzrost ryzyka inwazyjnej infekcji pleśniowej podczas choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (GvHD, która jest związana z wysoką śmiertelnością) silnie rekomenduje się nie stosowanie flukonazolu w profilaktyce u pacjentów z wysokim ryzykiem GVHD (A-III).</p> <p>Na podstawie wyników dużego badania podwójnie zaślepionego, pozakonazol jest lekiem z wyboru w profilaktyce przeciwgrzybiczej (A-I). Jednak nie obserwowano różnic między pacjentami z (ograniczonym lub rozległym) przewlekłym GVHD.</p> <p>Zalecenia C-II dotyczące mykafunginy ustalono w oparciu o małą liczbę pacjentów z GVHD z badania randomizowanego i niską częstość infekcji pleśniowych. Aktualnie nie ma dostępnych danych dotyczących kaspofunginy i anidulafunginy.</p> <p>Dożylnie liposomalna amfoterycyna B otrzymała zalecenia C-II, a ponieważ nie ma dostępnych danych, oferuje się nie zalecanie liposomalnej amfoterycyny B w aerozolu z flukonazolem w tej fazie przeszczepienia.</p> <p>Pacjenci, którzy przeszli <u>auto-HSCT</u>, niezależnie od warunków, są w niskim ryzyku inwazyjnej choroby grzybiczej. Pierwotna profilaktyka nie jest zalecana, chociaż flukonazol powinien być rozważony, aby zapobiec zakażeniom śluzówki Candida podczas fazy neutropenii (B-III).</p> <p><i>Jakość dowodów: I – dowody naukowe pochodzą z co najmniej 1 właściwego RCT. II – dowody naukowe pochodzą z co najmniej 1 dobrze zaprojektowanego badania klinicznego bez randomizacji, z kohortowych lub kliniczno-kontrolnych badań analitycznych (raczej z więcej niż 1 ośrodka), badań wielu szeregów czasowych lub spektakularne wyniki z niekontrolowanych eksperymentów. III – dowody naukowe z opinii szanowanych autorytetów na podstawie klinicznego doświadczenia, badań opisowych lub raportów komitetów ekspertów.</i></p> <p><i>Siła rekomendacji: A – dobre dowody podtrzymujące zalecenie za lub przeciw stosowaniu. B – umiarkowane dowody podtrzymujące zalecenie za lub przeciw stosowaniu. C – słabe dowody podtrzymujące zalecenie.</i></p> <p><i>Źródło finansowania: spotkanie z grantu edukacyjnego od Astellas Pharma, Gilead Sciences, Merck and Pfizer.</i></p>																																																																																				
ESCMID-ECMM-ERS 2018 (Europa)	<p><u>Pierwotna profilaktyka u pacjentów z wysokim ryzykiem zakażeń grzybiczych Aspergillus (np. z głęboką i długotrwałą neutropenią lub z GVHD)</u></p> <table border="1" data-bbox="352 925 1441 1971"> <thead> <tr> <th data-bbox="352 925 568 965">Populacja</th> <th data-bbox="568 925 719 965">Intencja</th> <th data-bbox="719 925 967 965">Interwencja</th> <th data-bbox="967 925 1042 965">SoR</th> <th data-bbox="1042 925 1118 965">QoE</th> <th data-bbox="1118 925 1441 965">Komentarz</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="352 965 568 1128">auto-HSCT lub leczenie hematologicznych nowotworów oprócz ostrych białaczek</td> <td data-bbox="568 965 719 1128">obniżenie częstości zakażeń grzybiczych</td> <td data-bbox="719 965 967 1128">jakikolwiek lek przeciwgrzybiczy</td> <td data-bbox="967 965 1042 1128">D</td> <td data-bbox="1042 965 1118 1128">III</td> <td data-bbox="1118 965 1441 1128">-</td> </tr> <tr> <td data-bbox="352 1128 568 1440">allo-HSCT (do poprawy neutrofilii)</td> <td data-bbox="568 1128 719 1440">obniżenie częstości zakażeń grzybiczych</td> <td data-bbox="719 1128 967 1196">pozakonazol (zawiesina lub tabletki)</td> <td data-bbox="967 1128 1042 1196">B</td> <td data-bbox="1042 1128 1118 1196">II</td> <td data-bbox="1118 1128 1441 1196">trwanie neutropenii jest podobne, TDM</td> </tr> <tr> <td data-bbox="352 1196 568 1440"></td> <td data-bbox="568 1196 719 1440"></td> <td data-bbox="719 1196 967 1263">liposomalna amfoterycyna B z flukonazolem</td> <td data-bbox="967 1196 1042 1263">B</td> <td data-bbox="1042 1196 1118 1263">II</td> <td data-bbox="1118 1196 1441 1263">-</td> </tr> <tr> <td data-bbox="352 1263 568 1440"></td> <td data-bbox="568 1263 719 1440"></td> <td data-bbox="719 1263 967 1330">worykonazol</td> <td data-bbox="967 1263 1042 1330">C</td> <td data-bbox="1042 1263 1118 1330">I</td> <td data-bbox="1118 1263 1441 1330">nie lepszy niż flukonazol, TDM</td> </tr> <tr> <td data-bbox="352 1330 568 1440"></td> <td data-bbox="568 1330 719 1440"></td> <td data-bbox="719 1330 967 1397">mykafungina</td> <td data-bbox="967 1330 1042 1397">C</td> <td data-bbox="1042 1330 1118 1397">I</td> <td data-bbox="1118 1330 1441 1397">-</td> </tr> <tr> <td data-bbox="352 1397 568 1440"></td> <td data-bbox="568 1397 719 1440"></td> <td data-bbox="719 1397 967 1440">ittrakonazol (zawiesina)</td> <td data-bbox="967 1397 1042 1440">D</td> <td data-bbox="1042 1397 1118 1440">I</td> <td data-bbox="1118 1397 1441 1440">kwestie toksyczności, TDM</td> </tr> <tr> <td data-bbox="352 1440 568 1552">allo-HSCT (po poprawie neutrofilii i bez CVHD)</td> <td data-bbox="568 1440 719 1552"></td> <td data-bbox="719 1440 967 1552">jakikolwiek lek przeciwgrzybiczy</td> <td data-bbox="967 1440 1042 1552">D</td> <td data-bbox="1042 1440 1118 1552">III</td> <td data-bbox="1118 1440 1441 1552">brak badań wykazujących korzyść</td> </tr> <tr> <td data-bbox="352 1552 568 1776">allo-HSCT (z umiarkowaną do ciężkiej GVHD i/lub intensywną immunosupresją)</td> <td data-bbox="568 1552 719 1776"></td> <td data-bbox="719 1552 967 1619">pozakonazol (zawiesina lub tabletki)</td> <td data-bbox="967 1552 1042 1619">A</td> <td data-bbox="1042 1552 1118 1619">I</td> <td data-bbox="1118 1552 1441 1619">TDM</td> </tr> <tr> <td data-bbox="352 1619 568 1776"></td> <td data-bbox="568 1619 719 1776"></td> <td data-bbox="719 1619 967 1686">worykonazol</td> <td data-bbox="967 1619 1042 1686">C</td> <td data-bbox="1042 1619 1118 1686">II</td> <td data-bbox="1118 1619 1441 1686">nie lepszy niż flukonazol, TDM</td> </tr> <tr> <td data-bbox="352 1686 568 1776"></td> <td data-bbox="568 1686 719 1776"></td> <td data-bbox="719 1686 967 1753">ittrakonazol (zawiesina)</td> <td data-bbox="967 1686 1042 1753">C</td> <td data-bbox="1042 1686 1118 1753">II</td> <td data-bbox="1118 1686 1441 1753">kwestie toksyczności, TDM</td> </tr> <tr> <td data-bbox="352 1753 568 1776"></td> <td data-bbox="568 1753 719 1776"></td> <td data-bbox="719 1753 967 1776">mykafungina</td> <td data-bbox="967 1753 1042 1776">C</td> <td data-bbox="1042 1753 1118 1776">III</td> <td data-bbox="1118 1753 1441 1776">tyko kilku pacjentów z GVHD</td> </tr> <tr> <td data-bbox="352 1776 568 1865">allo-HSCT (do poprawy neutrofilii)</td> <td data-bbox="568 1776 719 1865">redukcja zakażeń grzybiczych związanych ze śmiercią</td> <td data-bbox="719 1776 967 1865">pozakonazol (zawiesina lub tabletki)</td> <td data-bbox="967 1776 1042 1865">B</td> <td data-bbox="1042 1776 1118 1865">II</td> <td data-bbox="1118 1776 1441 1865">trwanie neutropenii jest podobne, TDM</td> </tr> <tr> <td data-bbox="352 1865 568 1971">allo-HSCT (po poprawie neutrofilii, bez GVHD)</td> <td data-bbox="568 1865 719 1971"></td> <td data-bbox="719 1865 967 1971">jakikolwiek lek przeciwgrzybiczy</td> <td data-bbox="967 1865 1042 1971">D</td> <td data-bbox="1042 1865 1118 1971">III</td> <td data-bbox="1118 1865 1441 1971">brak badań wykazujących korzyść</td> </tr> </tbody> </table>	Populacja	Intencja	Interwencja	SoR	QoE	Komentarz	auto-HSCT lub leczenie hematologicznych nowotworów oprócz ostrych białaczek	obniżenie częstości zakażeń grzybiczych	jakikolwiek lek przeciwgrzybiczy	D	III	-	allo-HSCT (do poprawy neutrofilii)	obniżenie częstości zakażeń grzybiczych	pozakonazol (zawiesina lub tabletki)	B	II	trwanie neutropenii jest podobne, TDM			liposomalna amfoterycyna B z flukonazolem	B	II	-			worykonazol	C	I	nie lepszy niż flukonazol, TDM			mykafungina	C	I	-			ittrakonazol (zawiesina)	D	I	kwestie toksyczności, TDM	allo-HSCT (po poprawie neutrofilii i bez CVHD)		jakikolwiek lek przeciwgrzybiczy	D	III	brak badań wykazujących korzyść	allo-HSCT (z umiarkowaną do ciężkiej GVHD i/lub intensywną immunosupresją)		pozakonazol (zawiesina lub tabletki)	A	I	TDM			worykonazol	C	II	nie lepszy niż flukonazol, TDM			ittrakonazol (zawiesina)	C	II	kwestie toksyczności, TDM			mykafungina	C	III	tyko kilku pacjentów z GVHD	allo-HSCT (do poprawy neutrofilii)	redukcja zakażeń grzybiczych związanych ze śmiercią	pozakonazol (zawiesina lub tabletki)	B	II	trwanie neutropenii jest podobne, TDM	allo-HSCT (po poprawie neutrofilii, bez GVHD)		jakikolwiek lek przeciwgrzybiczy	D	III	brak badań wykazujących korzyść
Populacja	Intencja	Interwencja	SoR	QoE	Komentarz																																																																																
auto-HSCT lub leczenie hematologicznych nowotworów oprócz ostrych białaczek	obniżenie częstości zakażeń grzybiczych	jakikolwiek lek przeciwgrzybiczy	D	III	-																																																																																
allo-HSCT (do poprawy neutrofilii)	obniżenie częstości zakażeń grzybiczych	pozakonazol (zawiesina lub tabletki)	B	II	trwanie neutropenii jest podobne, TDM																																																																																
		liposomalna amfoterycyna B z flukonazolem	B	II	-																																																																																
		worykonazol	C	I	nie lepszy niż flukonazol, TDM																																																																																
		mykafungina	C	I	-																																																																																
		ittrakonazol (zawiesina)	D	I	kwestie toksyczności, TDM																																																																																
allo-HSCT (po poprawie neutrofilii i bez CVHD)		jakikolwiek lek przeciwgrzybiczy	D	III	brak badań wykazujących korzyść																																																																																
allo-HSCT (z umiarkowaną do ciężkiej GVHD i/lub intensywną immunosupresją)		pozakonazol (zawiesina lub tabletki)	A	I	TDM																																																																																
		worykonazol	C	II	nie lepszy niż flukonazol, TDM																																																																																
		ittrakonazol (zawiesina)	C	II	kwestie toksyczności, TDM																																																																																
		mykafungina	C	III	tyko kilku pacjentów z GVHD																																																																																
allo-HSCT (do poprawy neutrofilii)	redukcja zakażeń grzybiczych związanych ze śmiercią	pozakonazol (zawiesina lub tabletki)	B	II	trwanie neutropenii jest podobne, TDM																																																																																
allo-HSCT (po poprawie neutrofilii, bez GVHD)		jakikolwiek lek przeciwgrzybiczy	D	III	brak badań wykazujących korzyść																																																																																

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje					
	allo-HSCT (z umiarkowaną do ciężkiej GVHD i/lub intensywną immunosupresją)		pozakonazol (zawiesina lub tabletki)	A	II	głównie inwazyjna choroba grzybicza związana ze śmiertelnością, TDM
<p>TDM – monitorowanie leków terapeutycznych.</p> <p><i>Siła zaleceń (SoR): A – towarzystwo silnie podtrzymuje zalecenie do stosowania. B – towarzystwo umiarkowanie podtrzymuje zalecenie do stosowania. C – towarzystwo w niewielkim stopniu podtrzymuje zalecenie do stosowania. D – towarzystwo podtrzymuje zalecenie przeciw stosowaniu.</i></p> <p><i>Jakość dowodów naukowych (QoE): I – dowody z co najmniej 1 poprawnie zaprojektowanego RCT (zorientowanego na pierwszorzędowy punkt końcowy badania), II – dowody z co najmniej 1 dobrze zaprojektowanego badania klinicznego (w tym drugorzędowe punkty końcowe bez randomizacji, z kohortowych lub kliniczno-kontrolnych badań analitycznych (raczej z więcej niż 1 ośrodka), badań wielu szeregów czasowych lub spektakularne wyniki z niekontrolowanych eksperymentów. III – dowody naukowe z opinii szanowanych autorytetów na podstawie klinicznego doświadczenia, badań opisowych lub raportów komitetów ekspertów.</i></p> <p><i>Dodatkowe oznaczenia: r – metaanaliza lub przegląd systematyczny RCT, t – dowody przeniesione, np. wyniki z różnych kohort pacjentów lub sytuacje o podobnym statusie immunologicznym, h - historyczna grupa kontrolna, u – badania niekontrolowane, a – badanie dostępne w postaci abstraktu prezentowanego na międzynarodowym sympozjum lub spotkaniu.</i></p> <p><i>Źródło finansowania: European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), European Confederation of Medical Mycology (ECMM) and European Respiratory Society (ERS).</i></p>						

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje				
AGIHO, DGHO 2016 (Niemcy)	Profilaktyka pierwotna jest wysoce rekomendowana, ponieważ narzędzia diagnostyczne nie są obecnie wystarczająco czułe. Wtórna profilaktyka jest zalecana przed allo-HSCT (B II). Nowe leki, jak isawukonazol mają faworyzujące wyniki we wskaźniku odpowiedzi w pierwotnym leczeniu przeciw pleśniom, jednak nadal potrzebne są większe badania dotyczące profilaktyki. W tabeli poniżej podano zalecaną profilaktykę przeciwgrzybiczą.				
	Intencja	Interwencja	SoR	QoE	Komentarz
	zapobieganie zakażeniom pleśniowym u pacjentów bez GVHD, dzień 1-100	worykonazol p.o. lub i.v. ^b	C	I	brak różnic w badaniach w porównaniu z flukonazolem
		pozakonazol (zawiesina) ^b	B	II	poprawa OS w indukcji AML/MDS podczas neutropenii, nowa postać dostarcza lepszej biodostępności
		mykafungina	C	I	tylko podczas neutropenii, przewaga chorobowości
		ittrakonazol (zawiesina lub kapsułki)	C	I	podawany do 180 dni, przy zdiagnozowanej GVHD, wyższa toksyczność w porównaniu do flukonazolu, TDM
	zapobieganie chorobie inwazyjnej Candida u pacjentów bez GVHD, dzień 1-100	flukonazol	A	I	poprawa przeżycia, wzrastająca częstość oporności szczepów Candida odkąd opublikowano badania
		worykonazol p.o. lub i.v. ^b	B	II	także aktywny przeciwko pleśni, ale nie obserwowano różnic w badaniach między worykonazolem a flukonazolem
		pozakonazol (zawiesina) ^b	B	II	także skuteczny przeciwko pleśni, nowa postać dostarcza lepszej biodostępności
		mykrofungina	B	II	także skuteczny przeciwko pleśni, tylko podczas neutropenii, przewaga chorobowości
		ittrakonazol (zawiesina) lub kapsułki^b	C	I	jak powyżej
	zapobieganie inwazyjnej aspergillozie podczas GVHD	pozakonazol (zawiesina) ^b	A	I	poprawia przeżycie (niższa przypisywana śmiertelność), nowa postać dostarcza lepszej biodostępności
	zapobieganie nawrotom choroby grzybiczej (wcześniej inwazyjna choroba grzybicza)	worykonazol ^b	B	II	rozważany jako wtórna profilaktyka przeciwgrzybicza
		kaspofungina, pozakonazol	B	III	
	zapobieganie chorobie grzybiczej ^a	deoksycholan amfoterycynyB	D	II	nieakceptowalna toksyczność
^a inne postacie i różne dawki i schematy podawania tej substancji zostały ocenione z różnymi wynikami w małych badaniach, wszystkie potrzebują dalszych ocen, żeby dostarczyć jakichkolwiek zaleceń.					
^b rozważ TDM, poziom skutecznego stężenia w profilaktyce jest nadal dyskutowany, np. pozakonazol. p.o. – doustnie, i.v. – dożylnie.					
<i>Siła zaleceń (SoR), jakość dowodów naukowych (QoE) i dodatkowe oznaczenia zgodne z wytycznymi ESCMID-ECMM-ERS 2018.</i>					
<i>Źródło finansowania: DGHO (German Society for Hematology and Medical Oncology).</i>					

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>NCCN 2019 (USA)</p>	<p>U pacjentów z umiarkowanym-ciężkim ryzykiem infekcji w ramach profilaktyki przeciwgrzybiczej zaleca się:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w przypadku auto-HSCT z zapaleniem śluzówki: rozważenie flukonazolu^A lub mykafunginy^B (obie kategorii 1) do czasu wyleczenia neutropenii, • w przypadku auto-HSCT bez zapalenia śluzówki: rozważenie braku profilaktyki (kategoria 2B), • w przypadku allo-HSCT (neutropenicznego): rozważenie: flukonazolu^A lub mykafunginy^B (obie kategorii 1), worykonazolu^A, pozakonazolu^A lub produktów amfoterycyny B^C (wszystkie kategorii 2B) – kontynuacja podczas neutropenii, • w przypadku istotnej GVHD: rozważenie: pozakonazolu^A (kategoria 1), worykonazolu^A, echinokandyny lub produktów amfoterycyny B^C (wszystkie kategorii 2B) do czasu wyleczenia istotnej GVHD. <p>^A ittrakonazol, worykonazol i pozakonazol są silniejszymi inhibitorami wątrobowymi izoenzymu cytochromu P450 3A4 niż flukonazol i mogą istotnie statystycznie zmniejszać klirens niektórych leków stosowanych w leczeniu raka (np. winkrystyny). W wybranych przypadkach kiedy standardowa terapia jest przeciwwskazana (takich jak interakcje leków u pacjentów z białaczką lub ryzyko wydłużonego odcinka QT) niektóre centra rozważają użycie echinokandyny, amfoterycyny B w profilaktycznych dawkach lub isawukonazolu, chociaż nie testowano ich bezpośrednio w badaniach.</p> <p>^B wszystkie trzy leki w klasie (mykafungina, kaspofungina i anidulafungina) są rozważane przez wielu jako wymienne.</p> <p>^C lipidowa postać jest ogólnie preferowana z powodu mniejszej toksyczności.</p> <p>Itrakonazol jest aktywny przeciwko <i>Candida</i>, <i>Aspergillus sp.</i>, i niektórym rzadkim pleśniom, a także dimorficznym grzybom i <i>C. neoformans</i>. Ma on negatywne inotropowe właściwości i jest przeciwwskazany u pacjentów z istotną dysfunkcją skurczową serca. Blokery H2 i inhibitory pompy protonowej mogą ograniczać absorpcję leku w postaci kapsułek.</p> <p><i>Kategoria 1: na podstawie wysokiej jakości dowodów, z jednolitym konsensusem NCCN, że interwencja jest właściwa.</i></p> <p><i>Kategoria 2A: na podstawie niskiej jakości dowodów, z jednolitym konsensusem NCCN, że interwencja jest właściwa.</i></p> <p><i>Kategoria 2B: na podstawie niskiej jakości dowodów, z konsensusem NCCN, że interwencja jest właściwa.</i></p> <p><i>Kategoria 3: na podstawie dowodu z jakiegokolwiek poziomu wiarygodności, większa niezgodność NCCN, że interwencja jest właściwa.</i></p> <p><i>Źródło finansowania: nie podano.</i></p>
<p>ASCO, IDSA 2018 (USA)</p>	<p>Profilaktyka przeciwgrzybicza z doustnymi tiazolami lub pozajelitową echinokandyną są zalecane u pacjentów, z ryzykiem głębokiej, przewlekłej neutropenii (to jest: u większości pacjentów z AML/MDS lub HSCT). (typ: na podstawie dowodów: korzyści przewyższają szkody; jakość dowodów: umiarkowana; siła rekomendacji: umiarkowana).</p> <p>Klinicyści powinni umieć rozróżniać ryzyko inwazyjnej kandydozy od ryzyka inwazyjnego zakażenia pleśnią. Flukonazol, który jest aktywny przeciwko drożdżom, ale nie pleśniom, w większości jest skuteczny w redukowaniu ryzyka wczesnego, ale nie późnego. Przykładowymi lekami działającymi przeciwko pleśniom są: echinokandyna i inne azole, takie jak: pozakonazol, worykonazol i isawukonazol.</p> <p>Ryzyko inwazyjnego zakażenia pleśnią jest większe w późnym stadium postallogeicznego SCT i przeciwgrzybicze aktywne leki powinny być rozważone w tym kontekście (np. pozakonazol) i/lub w kontekście GVHD.</p> <p><i>Siła i jakość dowodów naukowych w oparciu o metodykę ASCO, jakość dowodów i rozwój zaleceń wg EBM na podstawie systemu GRADE.</i></p> <p><i>Źródło finansowania: nie podano.</i></p>
<p>IDSA 2016 (USA)</p>	<p><u>Profilaktyka inwazyjnej aspergilozy</u></p> <p><u>Zalecane schematy profilaktyczne u pacjentów z chorobą przeszczep przeciw gospodarzowi</u></p> <p>Jako pierwszy wybór zaleca się profilaktykę pozakonazolem u allogenicznych biorców HSCT z GVHD, którzy mają wysokie ryzyko inwazyjnej aspergilozy (silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości). Profilaktyka innymi azolami przeciwgrzybiczymi jest także skuteczna. Jako alternatywy wymieniono: worykonazol, ittrakonazol, mykafunginę, kaspofunginę. Worykonazol jest powszechnie stosowany w profilaktyce przeciw inwazyjnej aspergilozy u pacjentów z wysokim ryzykiem, ale nie wykazała poprawy w przeżyciu w badaniach klinicznych (silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości). Profilaktyka ittrakonazolem jest ograniczona tolerancją i wchłanianiem (silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości).</p> <p>Zaleca się kontynuowanie profilaktyki przeciwgrzybiczej podczas trwania immunosupresji u pacjentów z przewlekłą immunosupresją związaną z GVHD (ekwiwalent kortykosteroidu > 1mg/kg/dzień prednizonu przez >2 tygodnie i/lub zastosowanie innej terapii przeciw GVHD, takiej jak: lek zubożający limfocyty lub czynnik martwicy nowotworu α dla odpornej GVHD) (silna rekomendacja dowód wysokiej jakości).</p> <p><i>Siła zaleceń i jakość dowodów naukowych opracowano na podstawie systemu GRADE (opisanego w wytycznej).</i></p> <p><i>Źródło finansowania: IDSA.</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
IDST 2017 (Tajwan)	<p>W pierwotnej profilaktyce (PP) u pacjentów z chorobami hematologicznymi lub HSCT zaleca się do stosowania następujące leki przeciwgrzybicze:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w przypadku auto-HSCT, początkowa faza neutropeniczna: nystatynę (S/L), flukonazol (S/H) (w ramach głównej PP), mykafunginę (W/H) (w ramach alternatywnej PP); • w przypadku allo-HSCT, początkowa faza neutropeniczna: nystatynę (S/L), flukonazol (s/H), mykafunginę (W/H) (w ramach głównej PP), worykonazol (W/H), itakonazol (W/H), dezoksycholan amfoterycyny B (W/H) (w ramach alternatywnej PP); • w przypadku allo-HSCT, faza GVHD: nystatynę (S/L), pozakonazol (S/H), worykonazol (S/H) (w ramach głównej PP), itakonazol (W/H), flukonazol (W/H), dezoksycholan amfoterycyny B (W/H) (w ramach alternatywnej PP). Profilaktyczne zastosowanie leków przeciwko pleśniom jest rekomendowane u pacjentów z ciężką GVHD w czasie leczenia wysokimi dawkami kortykosteroidów lub ekwiwalentem immunosupresantów. Zazwyczaj zalecane trwanie przeciwgrzybiczej profilaktyki pierwotnej w allo-HSCT wynosi 90-100 dni. Zazwyczaj akceptuje się, że powinna być ona kontynuowana ponad 100 dni w przypadkach uporczywej GVHD i/lub trwającej w tym czasie terapii immunosupresyjnej. • w przypadku allo-HSCT w ciągu 180 dni i bez neutropenii lub z zanotowaną GVHD: nystatynę (S/L) (w ramach głównej PP), flukonazol (S/H), worykonazol (W/H), itakonazol (W/H). Wydłużenie profilaktyki z zastosowaniem flukonazolu, itakonazolu lub worykonazolu można rozważyć do 100 dni po HSCT lub 180 dni po HSCT u wybranych pacjentów z wysokim ryzykiem (takim jak: stosujących wysokie dawki kortykosteroidów, z przeszczepem zubożonym o komórki T, itp.). <p>Profilaktyka wtórna z wcześniejszą historią inwazyjnej choroby grzybiczej zależy od etiologii wcześniejszej infekcji i jest silnie rekomendowana u pacjentów z wcześniej zdefiniowaną infekcją podczas kolejnych okresów w ryzyku.</p> <p><i>Stopniowanie rekomendacji i dowodów: S/H – silna rekomendacja, wysokiej jakości dowody; S/M – silna rekomendacja, umiarkowanej jakości dowody; S/L – silna rekomendacja, niskiej jakości dowody; S/V – silna rekomendacja, bardzo niskiej jakości dowody; W/H – słaba rekomendacja, wysokiej jakości dowody; W/M – słaba rekomendacja, umiarkowanej jakości dowody; W/L – słaba rekomendacja, niskiej jakości dowody; W/V – słaba rekomendacja, bardzo niskiej jakości dowody.</i></p> <p><i>Rekomendacje, ich siłę i jakość dowodów przeglądano i dyskutowano na konferencjach lub forach w grupach wielodyscyplinarnych podczas ostatnich 5 lat i zostały one zatwierdzone przez zespół IDST, Hematology Society of Taiwan (HST) i Taiwan Society of Blood and Marrow Transplantation (TSBMT).</i></p> <p><i>Źródło finansowania: The Infectious Diseases Society of Taiwan, and Foundation of Professor Wei-Chuan Hsieh for Infectious Diseases Research and Education.</i></p>

PTOiHD – Polskie Towarzystwo Onkologii i Hematologii Dziecięcej; ECIL – European Conference on Infections in Leukaemia; EBMT – European Group for Blood and Marrow Transplantation; EORTC – European Organization for Research and Treatment of Cancer; ICHS – Immunocompromised Host Society; ESCMID – European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases; ECMM – European Confederation of Medical Mycology; ERS – European Respiratory Society; AGIHO – Infectious Diseases Working Group; DGHO – German Society for Hematology and Medical Oncology; NCCN – National Comprehensive Cancer Network; ASCO – American Society of Clinical Oncology; IDSA – Infectious Diseases Society of America; IDST – Infectious Diseases Society of Taiwan.

Jedne z dwóch odnalezionych wytycznych europejskich (ECIL, EBMT, EORTC, ICHS 2018) zalecają do stosowania itakonazol w pierwotnej profilaktyce przeciwgrzybiczej u dorosłych biorców allo-HSCT przed przyjęciem się przeszczepu (z niskim i wysokim ryzykiem infekcji pleśniowych), jak i po przyjęciu się przeszczepu (z wysokim ryzykiem choroby przeszczep przeciw gospodarzowi). Drugie wytyczne europejskie (ESCMID-ECMM-ERS 2018) także zalecają stosowanie itakonazolu w pierwotnej profilaktyce u pacjentów z allo-HSCT z wysokim ryzykiem zakażeń grzybiczych *Aspergillus* (z umiarkowaną lub ciężką chorobą przeszczep przeciw gospodarzowi i/lub z intensywną immunosupresją) oraz nie zalecają go do stosowania w pierwotnej profilaktyce pacjentów z allo-HSCT (do poprawy profilu neutrofilów). W wytycznej niemieckiej (AGIHO, DGHO 2016) zaleca się stosowanie itakonazolu w zapobieganiu zakażeniom pleśniowym i inwazyjnym *Candida* u pacjentów bez choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (w czasie 1-100 dni, jego podawanie można wydłużyć do 180 dni przy zdiagnozowanej chorobie przeszczep przeciw gospodarzowi). W jednej z trzech wytycznych amerykańskich (IDSA 2016) itakonazol zalecano jako jedną z alternatyw w profilaktyce przeciw inwazyjnej aspergiliozie u osób z chorobą przeszczep przeciw gospodarzowi. Dodatkowo w amerykańskiej wytycznej NCCN 2019 wspomniano, że azole wczesnej generacji, np. itakonazol, są obecnie rzadziej stosowane, ze względu na toksyczność, interakcje z lekami i ograniczone spektrum działania. W wytycznej tajwańskiej (IDST 2017) zaleca się stosowanie itakonazolu jako jednej z alternatyw w pierwotnej profilaktyce u pacjentów z allo-HSCT (w początkowej fazie neutropenicznej, w fazie choroby przeszczep przeciw gospodarzowi oraz w ciągu 180 dni bez neutropenii lub z zanotowaną chorobą przeszczep przeciw gospodarzowi). W polskich wytycznych (PTOiHD 2016) dotyczących profilaktyki inwazyjnej choroby grzybiczej u dzieci, w tym po przeszczepieniu, nie odniesiono się do stosowania itakonazolu.

We wcześniejszym opracowaniu Agencji (BOR-434-12-2016) odnaleziono jedną brazylijską wytyczną kliniczną (Colombo 2013), w której podano, że itakonazol jest skuteczny w profilaktyce inwazyjnej kandydozy u pacjentów po HSCT, jednakże jego stosowanie jest ograniczone ze względu na często występujące działania niepożądane ze strony układu pokarmowego.

3. Wskazanie dowodów naukowych

3.1. Zakażenia grzybicze u pacjentów po przeszczepie szpiku – profilaktyka

3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W Agencji przeprowadzono aktualizację przeglądu systematycznego z 2016 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania itakonazolu w profilaktyce zakażeń grzybiczych u pacjentów po przeszczepie szpiku. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 14.03.2019 r. w bazach informacji medycznej: Medline (via PubMed), Embase (via Ovid) i The Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 14.04.2016 r., tj. włączano badania opublikowanych po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w raporcie nr: BOR.434.12.2016.

Strategię przedstawiono w zał. 5.2. do niniejszego opracowania. Zastosowano kwerendy dotyczące populacji oraz ocenianej interwencji.

Poniżej przedstawiono kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego:

- **Populacja:** pacjenci z zakażeniami grzybiczymi po przeszczepieniu szpiku stosujący profilaktykę;
- **Interwencja:** itakonazol stosowany w ramach profilaktyki;
- **Komparator:** dowolny;
- **Punkty końcowe:** dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii lekowej;
- **Typ badań:** dowody naukowe o najwyższym poziomie wiarygodności;
- **Inne:** publikacje w języku angielskim i polskim, pełne teksty publikacji.

Selekcję badań przeprowadzono dwuetapowo, najpierw na podstawie tytułów i abstraktów, a następnie pełnych tekstów publikacji. Selekcję badań wykonało niezależnie dwóch analityków. W przypadku wystąpienia niezgodności między analitykami prowadzono dyskusję do osiągnięcia konsensusu (osiągnięto 100% zgodności).

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono 3 przeglądy systematyczne: Pappel 2017, Halpern 2016, Xu 2016.

3.1.2. Opis badań włączonych do analizy

Tabela 2. Charakterystyka badań i opis ich wyników

Badanie	Metodyka	Wyniki
<p>Peppel 2018</p> <p>Autorzy publikacji nie zgłosili konfliktu interesów.</p> <p>Źródło finansowania: brak informacji</p>	<p>Przegląd systematyczny z metaanalizą. Przejrzano bazy: PubMed, Embase, CENTRAL do 15.04.2016 r. Przeglądano referencje odnalezionych badań. Wyszukiwano tylko publikacji w języku angielskim.</p> <p>P: pacjenci z nowotworami hematologicznymi, którzy przeszli remisję po terapii indukcyjnej/konsolidacyjnej lub HSCT;</p> <p>I: nie określono;</p> <p>C: nie określono;</p> <p>O: częstość inwazyjnych aspergilloz; wskaźnik śmiertelności;</p> <p>S: randomizowane badania kliniczne (RCT), badania kohortowe.</p> <p>Włączane badania musiały obejmować > 50 pacjentów.</p>	<p>Do przeglądu włączono 49 publikacji, w obrębie których zidentyfikowano 68 różnych populacji, które zgrupowano w 4 kategorie, m.in. 7 populacji po allo-HSCT stosujących profilaktykę. Do przeglądu włączono 2 badania kohortowe: Gimenez 2013 (z Niemiec) i Koldehoff 2013 (z Hiszpanii) oceniające itakonazol stosowany jako profilaktyka po allo-SCT.</p> <p>W badaniu Gimenez 2013 i Koldehoff 2013 oszacowano częstość inwazyjnych aspergilloz po itakonazolu, która wynosiła odpowiednio: 13,77% (95% CI: 9,36; 19,82) i 27,27% (20,86; 34,80) oraz wskaźnik przypadków śmiertelności w ciągu 100 dni od diagnozy inwazyjnej aspergillozy, który wynosił odpowiednio: 13,04% (95% CI: 4,54; 32,13) i 21,43% (95% CI: 11,71; 35,94).</p>

Badanie	Metodyka	Wyniki
<p>Halpern 2016</p> <p>Autorzy publikacji otrzymali granty/honoraria od firm farmaceutycznych.</p> <p>Źródło finansowania: brak informacji</p>	<p>Przegląd systematyczny ograniczony do artykułów w języku angielskim, publikowanych od 1990, przeprowadzony w bazie Medline.</p> <p>P: pacjenci >18 lat, bez gorączki, z ostrą białaczką szpikową (AML), którzy przeszli intensywną chemioterapię lub allo-HCT;</p> <p>I: systemowe leki przeciwgrzybicze;</p> <p>C: brak interwencji, placebo lub innych lek przeciwgrzybiczy stosowany w profilaktyce;</p> <p>O: prawdopodobne i/lub udowodnione inwazyjne infekcje grzybicze (zgodnie z definicją EORT/MSG), częstość inwazyjnych infekcji grzybiczych według organizmu, częstość działań niepożądanych, przerwanie leczenia związane z toksycznością, przeżycie całkowite, śmiertelność związana z inwazyjną infekcją grzybiczą, śmiertelność z wszystkich przyczyn;</p> <p>S: randomizowane badania kliniczne (RCT), metaanalizy.</p>	<p>Do analizy jakościowej włączono 78 badań (62 RCT i 16 metaanaliz). Wyniki przedstawiono odrębnie dla profilaktyki przeciwgrzybiczej u dorosłych z AML, którzy przeszli indukację chemioterapii lub HCT. Poniżej podano wyniki dla ocenianej technologii u pacjentów, którzy przeszli HCT.</p> <p>Częstość inwazyjnych infekcji grzybiczych po allo-HCT wynosi 10-20% i jest związana ze śmiertelnością w zakresie 30-80% w zależności od organizmu. Chociaż profilaktyka przeciwgrzybicza po HCT od dawna uznawana jest za standard, specyficzne kwestie obejmują obawy o interakcje międzylekowe z lekami kondycjonującymi i immunosupresyjnymi, słabą doustną absorpcją wtórną do toksyczności jelitowej związanej z leczeniem, tak dobrze jak GVHD i związanym z tym stosowaniem kortykosteroidów. Kilka czynników, w tym źródła dawców, historia inwazyjnej infekcji grzybiczej, aktywny nowotwór hematologiczny i GVHD mogą identyfikować pacjentów w szczególnie wysokim ryzyku inwazyjnej infekcji grzybiczej w trakcie okresu po HCT, a indywidualnie dobrane strategie prewencyjne mogą im pomóc.</p> <p>Kilka RCT porównywało wyłącznie itronazol z flukonazolem u pacjentów, którzy przeszli HCT (Annaloro 1995, Marr 2004, Winston 2003, Oren 2006). W badaniu obejmującym 300 pacjentów, którzy przeszli HCT i otrzymali albo itronazol albo flukonazol przez 120-180 dni po przeszczepieniu, wskaźniki prawdopodobnych/udowodnionych inwazyjnych infekcji grzybiczych lub przeżycia były podobne, ale mniej infekcji pleśniowych notowano w grupie itronazolu (5% vs 12%, p=0,03) (Marr 2004). W podobnym badaniu obejmującym 140 pacjentów, doustny itronazol był związany z niższym wskaźnikiem inwazyjnych infekcji grzybiczych (9% vs 25%, p=0,01), ale nie wykazano różnic znamiennych statystycznie w śmiertelności związanej z inwazyjnymi infekcjami grzybiczymi lub z jakichkolwiek przyczyn (Winston 2003). Natomiast w trzecim RCT obejmującym 195 pacjentów z AML, którzy przeszli HCT i otrzymali albo itronazol albo flukonazol do przyjęcia się przeszczepu (engraftment) nie wykazano różnic w inwazyjnej infekcji grzybiczej, inwazyjnej aspergilozie lub śmiertelności (Oren 2006). We wszystkich tych badaniach wykazano istotnie statystycznie więcej toksyczności żołądkowo-jelitowej w grupie itronazolu. Chociaż badania te silnie podtrzymywały wyższość itronazolu nad flukonazolem w prewencji inwazyjnych infekcji grzybiczych u pacjentów z allo-HCT, profil bezpieczeństwa itronazolu uniemożliwił jego szeroką akceptację w stosowaniu w profilaktyce. Wzrost zdarzeń niepożądanych ze strony nerek i wątroby obserwowano kiedy itronazol podawano razem z cyklofosfamidem i busfamidem z powodu zahamowania ich metabolizmu (Buggia 1996, Marr 2004), podkreślając potrzebę unikania jednoczesnej ekspozycji na leki przeciwnowotworowe i tiazole, które zmniejszają aktywność m-krosomalnych enzymów wątrobowych. Ta toksyczność może także zwiększać ryzyko obstrukcyjnego zespołu sinusoidalnego i w konsekwencji śmiertelności niezwiązanej z wpływem czasu (McDonals 2003). Z powodu słabej tolerancji, itronazol nie jest zalecany nad flukonazolem u pacjentów z HCT pomimo potencjalnie wyższej skuteczności (Akan 2013).</p>
<p>Xu 2016</p> <p>Autorzy publikacji nie zgłosili konfliktu interesów.</p> <p>Źródło finansowania: brak informacji</p>	<p>Przegląd systematyczny przeprowadzony w bazach: Cochrane, PubMed, Embase, IPA, DIF i CIBMTR (01.1996-12.2013). Wykonano metaanalizę.</p> <p>P: pacjenci z chorobami hematologicznymi stosujący profilaktykę po przeszczepieniu;</p> <p>I: mykafungina i worykonazol w profilaktyce;</p> <p>C: nie określono;</p> <p>O: częstość inwazyjnej infekcji grzybiczej, śmiertelność z powodu wszystkich przyczyn podczas leczenia przeciwgrzybiczego, odpowiedź na leczenie i toksyczność (pierwszorzędowe), podawanie leku przeciwgrzybiczego podczas przyjęcia do szpitala;</p> <p>S: prospektywne RCT, artykuły przeglądowe, raporty przypadków i abstrakty po angielsku.</p>	<p>Do przeglądu włączono 13 publikacji, w tym 3 RCT oceniające worykonazol lub mykafunginę w porównaniu do itronazolu w monoterapii (Marks 2011, Huang 2012, Doring 2013) i 2 badania oceniające itronazol w skojarzeniu z flukonazolem (Gergis 2010) lub z amfoterycyną B i kaspofunginą (Salmeron 2012).</p> <p>Nie wykazano różnic istotnych statystycznie w inwazyjnych infekcjach grzybiczych między mykafunginą w porównaniu do itronazolu w profilaktyce przeciwgrzybiczej (OR=3,35 [95% CI: 0,66; 16,87], p=0,14).</p> <p>W metaanalizie 4 badań wykazano, że worykonazol w porównaniu do flukonazolu lub itronazolu zmniejszał szansę wystąpienia inwazyjnych infekcji grzybiczych w profilaktyce przeciwgrzybiczej (OR=0,48 [95% CI: 0,24; 0,96], p=0,04). Analiza poszczególnych badań wykazała, że w 2 z nich nie wykazano różnic znamiennych statystycznie między worykonazolem a itronazolem (RCT: Doring 2013 i Marks 2010), natomiast w 1 z nich wykazano mniejszą szansę wystąpienia inwazyjnych infekcji grzybiczych w grupie worykonazolu (RCT: Gergis 2010, OR=0,20 [95% CI: 0,04; 0,97]). Metaanaliza 3 badań wykazała, że w grupie worykonazolu w porównaniu z flukonazolem lub itronazolem* była mniejsza szansa wystąpienia udowodnionej infekcji (OR=0,43 [95% CI: 0,20; 0,92], p=0,03).</p>

Badanie	Metodyka	Wyniki
		<p>Zarówno worykonazol, jak i mykafungina powodowały mniejszą szansę wystąpienia zdarzeń niepożądanych żołądkowo-jelitowych niż itronazol (odpowiednio: OR=0,25 [95% CI: 0,16; 0,38], p<0,0001; OR=0,04 [95% CI: 0,00; 0,67] p=0,03). Istotnie statystycznie mniej zdarzeń niepożądanych wymagających przerwania leczenia obserwowano w grupie mykafunginy i worykonazolu w profilaktyce w porównaniu do itronazolu (odpowiednio: OR=0,03 [95% CI: 0,00; 0,22], p<0,001 i OR=0,43 [95% CI: 0,27; 0,68], p<0,001). Leczenie itronazolem było przerywane najczęściej z powodu zdarzeń niepożądanych żołądkowo-jelitowych (nudności, wymioty i biegunka). Między worykonazolem w porównaniu do itronazolu wykazano istotnie statystycznie większą szansę wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z funkcją wątroby (OR=2,84 [95% CI: 1,41; 5,71], p=0,003).</p> <p>Między mykafunginą w porównaniu do itronazolu nie wykazano różnic istotnych statystycznie pod względem występowania zdarzeń niepożądanych związanych z funkcją wątroby (OR=1,41 [95% CI: 0,51; 3,89], p=0,51) lub funkcjonowaniem nerek (OR=6,69 [95% CI: 0,79; 56,28], p=0,08) oraz gorączki (OR=1,29 [95% CI: 0,47; 1,28], p=0,44).</p> <p>Metaanaliza 5 badań wykazała, że wyniki dotyczące śmiertelności są na granicy istotności statystycznej w grupie worykonazolu w porównaniu do flukonazolu lub itronazolu* (OR=0,76 [95% CI: 0,58; 1,00], p=0,05).</p>

EORT/MSG – European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group.

CIBMTR – Center for International Blood and Marrow Transplant Research.

*w publikacji nie podano odrębnych wyników uwzględniających tylko itronazol.

3.2. Omówienie wyników badań oraz ograniczenia analizy klinicznej

W wyniku aktualizacji opracowania Agencji odnaleziono 3 przeglądy systematyczne, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo itronazolu stosowanego w ramach profilaktyki u pacjentów po przeszczepieniu szpiku.

W przeglądzie Poppel 2018 podano, że po podawaniu itronazolu częstość inwazyjnych aspergilloz wyniosła: 14% lub 27%, a wskaźnik przypadków śmiertelności w ciągu 100 dni od zdiagnozowania inwazyjnej aspergilozy wyniósł: 13% lub 21% w zależności od badania (odpowiednio: Gimenez 2013 i Koldehoff 2013 – badania kohortowe).

W przeglądzie Halpern 2016 podano, że itronazol w porównaniu do flukonazolu wykazał istotnie statystycznie mniejszą częstość infekcji pleśniowych (odpowiednio: 5% vs 12%, p=0,03 wg RCT Marr 2004). Odnosnie inwazyjnych infekcji grzybiczych wyniki były zróżnicowane między badaniami, w jednym z nich wykazano, że itronazol w porównaniu z flukonazolem był związany ze znamienne statystycznie niższym wskaźnikiem inwazyjnych infekcji grzybiczych (9% vs 25%, p=0,01 wg RCT Winston 2003), a w dwóch innych, że nie wykazano różnic istotnych statystycznie między porównywanymi terapiami we wskaźniku prawdopodobnych/udowodnionych inwazyjnych infekcji grzybiczych (wg RCT Marr 2004), w inwazyjnej infekcji grzybiczej oraz inwazyjnej aspergillozie (wg RCT Oren 2006). Między porównywanymi grupami nie wykazano różnic znamienych statystycznie w przeżyciu całkowitym (Marr 2004), śmiertelności związanej z inwazyjnymi infekcjami grzybiczymi lub z jakichkolwiek przyczyn (Winston 2003) bądź śmiertelności (Oren 2006). Itronazol w porównaniu z flukonazolem był związany z istotnie statystycznie częstszym występowaniem niepożądanych zdarzeń żołądkowo-jelitowych. Podczas jednoczesnego podania itronazolu z cyklofosfamidem i busfamidem obserwowano większą częstość zdarzeń niepożądanych ze strony nerek i wątroby.

W przeglądzie Xu 2016 podano, że między itronazolem w porównaniu do mykafunginy oraz między itronazolem w porównaniu do worykonazolu nie wykazano różnic istotnych statystycznie pod względem występowania inwazyjnych infekcji grzybiczych (wg RCT Huang 2012, Doring 2013 i Marks 2010). Natomiast itronazol/flukonazol w porównaniu z worykonazolem był związany ze znamienne statystycznie częstszym występowaniem inwazyjnych infekcji grzybiczych (9,7% vs 2%, p=0,046 wg RCT Gergis 2010). Itronazol w porównaniu z worykonazolem lub mykafunginą był związany z istotnie statystycznie większą częstością występowania niepożądanych zdarzeń żołądkowo-jelitowych (odpowiednio: 36,4% vs 12,7%, p<0,0001 z 2 badań lub 8,2% vs 0%, p=0,03 z 1 badania) lub zdarzeń niepożądanych wymagających przerwania leczenia (odpowiednio: 27,4% vs 13,8%, p<0,001 z 1 badania lub 19,7% vs 0,7%, p<0,001 z 1 badania) (najczęściej z powodu toksyczności żołądkowo-jelitowej). W grupie itronazolu w porównaniu z worykonazolem wykazano znamienne statystycznie mniejszą częstość zdarzeń niepożądanych związanych z funkcjonowaniem wątroby (4,9% vs 12,9%, p=0,003 w 1 badaniu). Między itronazolem a mykafunginą nie wykazano różnic istotnych

statystycznie odnośnie występowania zdarzeń niepożądanych związanych z funkcją wątroby lub funkcją nerek oraz występowania gorączki.

Ograniczeniem powyższych przeglądów systematycznych było uwzględnienie w nich jedynie anglojęzycznych badań. W opracowaniu Halpern 2016 wykonano przegląd tylko w jednej bazie informacji naukowej (Medline). Wykonane w przeglądach Peppel 2018 i Xu 2016 metaanalizy odnosiły się do szerszych populacji lub interwencji niż oceniane w niniejszym opracowaniu Agencji, w związku z czym kiedy to było możliwe opisywano wyniki z poszczególnych badań, które odnosiły się bezpośrednio do ocenianej technologii lekowej. Przegląd Xu 2016 oceniał mykafunginę lub worykonazol w stosunku do dowolnych komparatorów (np. itakonazolu), w związku z czym w niniejszym opracowaniu podano wyniki i wnioski jak w publikacji źródłowej (patrz rozdział 3.1.2.), natomiast w podsumowaniu wyników (patrz rozdział 3.2.) przekształcono wyniki i wnioski dla ocenianej interwencji w stosunku do mykafunginy lub worykonazolu.

W poprzednim opracowaniu Agencji (BOR.434.12.2016) odnaleziono przegląd systematyczny z metaanalizą Ziakas 2014 oceniający skuteczność profilaktyki przeciwgrzybiczej u pacjentów po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych. W przeglądzie tym podano, że itakonazol w porównaniu z flukonazolem był istotnie statystycznie skuteczniejszy w zapobieganiu aspergillozie, przy częstszych wycofaniach z leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. Dla pozostałych analizowanych porównań nie wykazano różnic znamiennej statystycznie.

4. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Halpern 2016 Halpern AB., Lyman GH., Walsh TJ., et.al. Primary antifungal prophylaxis during curative-intent therapy for acute myeloid leukemia, *BLOOD* 2016, Date of publication: 24 December 2015 x Volume 126, Number 26
- Peppel 2018 R.J. van de Peppel , L.G. Visser , O.M. Dekkers , M.G.J. de Boer , The burden of Invasive Aspergillosis in patients with haematological malignancy: a meta-analysis and systematic review., *Journal of Infection* (2018), doi: 10.1016/j.jinf.2018.02.012
- Xu 2016 Xu SX., Shen JL., Tang XF., Feng B., Xu HQ., Newer antifungal agents micafungin and voriconazole for fungal infection prevention during hematopoietic cell transplantation: a meta-analysis, *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 2016; 20: 381-390

Rekomendacje kliniczne

- AGIHO, DGHO 2016 Ullmann AJ., Schmidt-Hieber M., Bertz H., et al., Infectious diseases in allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: prevention and prophylaxis strategy guidelines 2016, *Ann Hematol* (2016) 95:1435–1455
- ASCO, IDSA 2018 Taplitz RA., Kennedy EB., Bow EJ., et al., Antimicrobial Prophylaxis for Adult Patients With Cancer-Related Immunosuppression: ASCO and IDSA Clinical Practice Guideline Update, *J Clin Oncol* 2018, 36:3043-3054.
- ECIL, EBMT, EORTC, ICHS 2018 Maertens JA., Girmenia C., Bruggemann RJ., et al., 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
- ESCMID-ECMM-ERS 2018 Ullmann AJ., Aguado JM., Srikan-Akdagli S., et al., Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline, *Clinical Microbiology and Infection* 24 (2018) e1ee38
- IDSA 2016 Patterson TF., Thompson III GR., Denning DW., et al., Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America, *Clinical Infectious Diseases* 2016;63(4):e1–60
- IDST 2017 Ko BS., Chen WT., Kung HC., et al., 2016 guideline strategies for the use of antifungal agents in patients with hematological malignancies or hematopoietic stem cell transplantation recipients in Taiwan, *Journal of Microbiology, Immunology and Infection* (2018) 51, 287e301
- NCCN 2019 NCCN Clinical PRactice Guidelines in Oncology, Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections, Version I.2019 – October 25, 2018
- PTOiHD 2016 Kowalczyk JR., Stefaniak MJ., Kałwak K., et al., Standardy postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w inwazyjnej chorobie grzybiczej u dzieci: rekomendacje Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej, *Post N Med* 2016; XXIX(8): 528-533

Pozostałe publikacje

- BOR.434.12.2016 Itrakonazol w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego, nr: BOR.434.12.2016, Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Biuro Obsługi Rady Przejrzystości i Rady ds. Taryfikacji, Data ukończenia: maj 2016
- Obwieszczenie MZ – 27.02.2019 Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2019 r.
- ORP 149/2016 Opinia Rady Przejrzystości nr 149/2016 z dnia 16 maja 2016 roku w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną itraconazolum, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego

5. Załączniki

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

Tabela 3. Produkty lecznicze zawierające itakonazol [Obwieszczenie MZ – 27.02.2019]

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	CD [PLN]	WLF [PLN]	PO	WDŚ [PLN]
110.1, Leki przeciwgrzybicze do stosowania doustnego – pochodne triazolu – stałe postacie farmaceutyczne								
Ipozumax, kaps. twarde, 100 mg	28 szt.	05909991183899	63,72	66,91	78,16	78,16	50%	39,08
Ipozumax, kaps. twarde, 100 mg	4 szt.	05909991183882	9,87	10,36	13,76	11,25	50%	8,14
Itragen, kaps. twarde, 100 mg	28 szt.	05909990617463	63,72	66,91	78,16	78,16	50%	39,08
Itrax, kaps. twarde, 100 mg	28 szt.	05909990858262	64,30	67,52	78,77	78,77	50%	39,39
Itrax, kaps. twarde, 100 mg	4 szt.	05909990858255	9,61	10,09	13,49	11,25	50%	7,87
Itromyx, kapsułki twarde, 100 mg	28 szt.	05906414000801	46,05	48,35	59,60	59,60	50%	29,80
Itromyx, kapsułki twarde, 100 mg	4 szt.	05906414000795	9,18	9,64	13,04	11,25	50%	7,42
Orungal, kaps., 100 mg	28 szt. (7 blist.po 4 szt.)	05909990004331	68,09	71,49	82,74	78,77	50%	43,36
Orungal, kaps., 100 mg	4 szt. (1 blist.po 4 szt.)	05909990004317	9,72	10,21	13,61	11,25	50%	7,99
Trioxal, kaps., 100 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	05909991053826	69,65	73,13	84,38	78,77	50%	45,00
Trioxal, kaps., 100 mg	4 szt. (1 blist.po 4 szt.)	05909991053819	10,79	11,33	14,73	11,25	50%	9,11

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

5.2. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 4. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 14.03.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Search Hematopoietic	254022
#2	Search stem	509714
#3	Search cell	6577059
#4	Search transplantation	722936
#5	Search Hematopoietic AND stem AND cell AND transplantation	60321
#6	Search "Hematopoietic Stem Cell Transplantation"[Mesh]	41025
#7	Search bone	1222947
#8	Search marrow	281148
#9	Search bone AND marrow AND transplantation	88145
#10	Search "Bone Marrow Transplantation"[Mesh]	43882
#11	Search (Hematopoietic AND stem AND cell AND transplantation) OR "Hematopoietic Stem Cell Transplantation"[Mesh] OR "Bone Marrow Transplantation"[Mesh] OR (bone AND marrow AND transplantation)	121756
#12	Search itraconazole	9473
#13	Search "Itraconazole"[Mesh]	5455
#14	Search itraconazole OR "Itraconazole"[Mesh]	9473
#15	Search (itraconazole OR "Itraconazole"[Mesh]) AND ((Hematopoietic AND stem AND cell AND transplantation) OR "Hematopoietic Stem Cell Transplantation"[Mesh] OR "Bone Marrow Transplantation"[Mesh] OR (bone AND marrow AND transplantation))	256
#16	Search (itraconazole OR "Itraconazole"[Mesh]) AND ((Hematopoietic AND stem AND cell AND transplantation) OR "Hematopoietic Stem Cell Transplantation"[Mesh] OR "Bone Marrow Transplantation"[Mesh] OR (bone AND marrow AND transplantation)) Filters: Publication date from 2016/04/13	18

Tabela 5. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 14.03.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	hematopoietic.ab,kw,ti.	127155
2	stem.ab,kw,ti.	444122
3	cell.ab,kw,ti.	3612086
4	transplantation.ab,kw,ti.	453775
5	1 and 2 and 3 and 4	42482
6	exp hematopoietic stem cell transplantation/	57376
7	bone.ab,kw,ti.	767690
8	marrow.ab,kw,ti.	280466
9	4 and 7 and 8	62628
10	exp bone marrow transplantation/	55634
11	5 or 6 or 9 or 10	140113
12	itraconazole.ab,kw,ti.	11296
13	exp itraconazole/	27785

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
14	12 or 13	28691
15	11 and 14	1478
16	limit 15 to yr="2016 -Current"	155

Tabela 6. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data wyszukiwania: 14.03.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	hematopoietic	4349
#2	stem	11653
#3	cell	86880
#4	transplantation	31284
#5	#1 and #2 and #3 and #4	2969
#6	MeSH descriptor: [Hematopoietic Stem Cell Transplantation] explode all trees	1271
#7	bone	43716
#8	marrow	11088
#9	#4 and #7 and #8	4805
#10	MeSH descriptor: [Bone Marrow Transplantation] explode all trees	1359
#11	#5 or #6 or #9 or #10	6735
#12	itraconazole	875
#13	MeSH descriptor: [Itraconazole] explode all trees	472
#14	#12 or #13	875
#15	#11 and #14	51
#16	Year range from 2016/04/13	7