



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

**Itrakonazol**

we wskazaniu:

**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

Opracowanie nr: OT.4220.8.2022

Aneks do opracowania nr: OT.4321.18.2019

Data ukończenia: 24 luty 2022 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 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913 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 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913 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:** *nie dotyczy.*

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

## Spis treści

<b>1. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>4</b>
<b>2. Rekomendacje kliniczne .....</b>	<b>5</b>
<b>3. Wskazanie dowodów naukowych .....</b>	<b>10</b>
3.1. Zakażenia grzybicze u pacjentów po przeszczepie szpiku - profilaktyka .....	10
3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych.....	10
3.1.2. Charakterystyka badań włączonych do analizy .....	10
3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu.....	11
3.2. Podsumowanie.....	18
<b>4. Źródła.....</b>	<b>19</b>
<b>5. Załączniki.....</b>	<b>20</b>
5.1. Wykaz leków zawierających substancję czynną itrakonazol finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania .....	20
5.2. Strategia wyszukiwania publikacji .....	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. 2021 poz. 523, z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr OT.4321.18.2019. Na podstawie ww. opracowania wydano pozytywną Opinię Rady Przejrzystości nr 116/2019 w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych substancji czynnej *itakonazol* we wskazaniu innym niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, tj.: zakażenia grzybicze u pacjentów po przeszczepie szpiku – profilaktyka.

Szczegółowy wykaz leków zawierających ocenianą substancję finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania znajduje się w załączniku 5.1 do niniejszego aneksu.

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

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

## 2. Rekomendacje kliniczne

W dniu 23.02.2022 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w opracowaniu AOTMiT z 2019 roku.

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej opublikowanych od 2019 roku przeszukano następujące źródła:

- polskie:
  - Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów <http://www.pthit.pl/>;
  - Polskie Towarzystwo Hematologii i Onkologii Dziecięcej, <https://ptohd.pl/>
- ogólnoeuropejskie:
  - European Conference on Infections in Leukaemia <https://ecil-leukaemia.com/en/>
- inne:
  - Guidelines International Network (GIN), <https://www.g-i-n.net/>;
  - American Society of Clinical Oncology <https://www.asco.org/>.

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych: rekomendacje/wytyczne/stanowisko/konsensus, zakażenia grzybicze/profilaktyka przeciwgrzybicza, przeszczepienie/przeszczep lub recommendation/guideline/statement/consensus, fungal infections/ antifungal prophylaxis, transplantation).

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 wytycznych klinicznych. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje																															
PTHiT, IHT 2021 (Polska)	<b>Profilaktyka przeciwgrzybicza u dorosłych po HSCT</b>																															
	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="373 338 620 427" rowspan="2">Lek przeciwgrzybiczy</th> <th colspan="2" data-bbox="620 338 1118 367">Faza pre-engraftment</th> <th data-bbox="1118 338 1366 367">Faza post-engraftment</th> </tr> <tr> <th data-bbox="620 367 871 427">Grupa niskiego ryzyka</th> <th data-bbox="871 367 1118 427">Grupa wysokiego ryzyka</th> <th data-bbox="1118 367 1366 427">Grupa wysokiego ryzyka GvHD</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="373 427 620 472">Flukonazol</td> <td data-bbox="620 427 871 472">AI</td> <td data-bbox="871 427 1118 472">DIII</td> <td data-bbox="1118 427 1366 472">DIII</td> </tr> <tr> <td data-bbox="373 472 620 517">Pozakonazol</td> <td data-bbox="620 472 871 517">BII</td> <td data-bbox="871 472 1118 517">BII</td> <td data-bbox="1118 472 1366 517">AI</td> </tr> <tr> <td data-bbox="373 517 620 562">Worykonazol</td> <td data-bbox="620 517 871 562">BI</td> <td data-bbox="871 517 1118 562">BI</td> <td data-bbox="1118 517 1366 562">BI</td> </tr> <tr> <td data-bbox="373 562 620 607">Mykafungina</td> <td data-bbox="620 562 871 607">BI</td> <td data-bbox="871 562 1118 607">CI</td> <td data-bbox="1118 562 1366 607">CII</td> </tr> <tr> <td data-bbox="373 607 620 651">Liposomalna amfoterycyny</td> <td data-bbox="620 607 871 651">CII</td> <td data-bbox="871 607 1118 651">CII</td> <td data-bbox="1118 607 1366 651">CII</td> </tr> <tr> <td data-bbox="373 651 620 728">Liposomalna amfoterycyny B w aerozolu (+ flukonazol)</td> <td data-bbox="620 651 871 728">CIII</td> <td data-bbox="871 651 1118 728">BII</td> <td data-bbox="1118 651 1366 728">Brak danych</td> </tr> </tbody> </table>	Lek przeciwgrzybiczy	Faza pre-engraftment		Faza post-engraftment	Grupa niskiego ryzyka	Grupa wysokiego ryzyka	Grupa wysokiego ryzyka GvHD	Flukonazol	AI	DIII	DIII	Pozakonazol	BII	BII	AI	Worykonazol	BI	BI	BI	Mykafungina	BI	CI	CII	Liposomalna amfoterycyny	CII	CII	CII	Liposomalna amfoterycyny B w aerozolu (+ flukonazol)	CIII	BII	Brak danych
	Lek przeciwgrzybiczy		Faza pre-engraftment		Faza post-engraftment																											
		Grupa niskiego ryzyka	Grupa wysokiego ryzyka	Grupa wysokiego ryzyka GvHD																												
	Flukonazol	AI	DIII	DIII																												
	Pozakonazol	BII	BII	AI																												
	Worykonazol	BI	BI	BI																												
	Mykafungina	BI	CI	CII																												
	Liposomalna amfoterycyny	CII	CII	CII																												
	Liposomalna amfoterycyny B w aerozolu (+ flukonazol)	CIII	BII	Brak danych																												
<b>Profilaktyka przeciwgrzybicza u dzieci</b>																																
<u>Rekomendacje do stosowania pierwotnej profilaktyki przeciwgrzybiczej u dzieci poddawanych allo-HSCT: okres neutropenii przed przyjęciem się przeszczepu (faza pre-engraftment)</u>																																
Pierwotna profilaktyka przeciwgrzybicza u dzieci poddawanych allo-HSCT jest rekomendowana w fazie neutropenii do czasu uzyskania rekonstytucji hematologicznej (BII). Opcje terapeutyczne obejmują flukonazol (aktywny jedynie wobec grzybów drożdżowych), mykafunginę, pozakonazol lub worykonazol. Ze względu na interakcje, nie należy stosować preparatów worykonazolu podczas chemioterapii wysokodawkowej.																																
<u>Rekomendacje do stosowania pierwotnej profilaktyki przeciwgrzybiczej u dzieci poddawanych allo-HSCT: okres po uzyskaniu odnowy hematologicznej</u>																																
U pacjentów po uzyskaniu rekonstytucji hematologicznej po allo-HSCT, bez objawów GVHD, otrzymujących standardową immunosupresję, jest zalecane kontynuowanie profilaktyki przeciwgrzybiczej do osiągnięcia rekonstytucji immunologicznej. U pacjentów poddanych zintensyfikowanemu leczeniu immunosupresyjnemu z powodu GVHD należy zastosować profilaktykę pierwotną wobec zakażeń grzybami pleśniowymi i drożdżowymi (AII). Opcje terapeutyczne obejmują: pozakonazol (BI) i worykonazol (BI).																																
W Polsce terapia z wyboru to pozakonazol (BI). W czasie stosowania pozakonazolu nie zaleca się równoległego podawania inhibitorów pompy protonowej.																																
<u>Rekomendacje do stosowania pierwotnej profilaktyki przeciwgrzybiczej u dzieci poddawanych auto-HSCT</u>																																
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.																																
<u>Rekomendacje do stosowania pierwotnej profilaktyki przeciwgrzybiczej u dzieci z grupy niskiego ryzyka</u>																																
Profilaktyka jest wskazana w wybranych przypadkach w zależności od stwierdzenia dodatkowych czynników ryzyka.																																
<u>Rekomendacje dla wtórnej profilaktyki przeciwgrzybiczej u dzieci</u>																																
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.																																
<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>																																
<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>																																

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>PTHIT, PTOHD, PALG 2020 (Polska)</b></p>	<p><b>Profilaktyka przeciwgrzybicza u dorosłych po allo-HSCT</b></p> <p><u>Pacjenci niskiego ryzyka podczas neutropenii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Flukonazol (AI)</li> <li>• Mykafungina (BI)</li> <li>• <b>Itrakonazol</b> jest dostępny w Polsce jedynie w postaci kapsułek i nie jest zalecany do stosowania profilaktycznie w porównaniu do roztworu doustnego lub formy dożylniej.</li> </ul> <p><u>Pacjenci wysokiego ryzyka:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Worykonazol może być brany pod uwagę (BI)</li> <li>• Ze względu na interakcje leków, azoli drugiej generacji nie należy stosować podczas chemioterapii wysokodawkowej.</li> </ul> <p>U pacjentów leczonych GVHD pozakonazol jest najbardziej efektywny w zapobieganiu IA (AI)</p> <p><b>Profilaktyka przeciwgrzybicza u dzieci</b></p> <p><u>Profilaktyka przeciwgrzybicza u dzieci z grupy wysokiego ryzyka</u></p> <p>W Polsce terapia z wyboru to pozakonazol (BI). 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. kruzei</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 (BI). 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 (BI) i worykonazol (BI).</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. kruzei</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.</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>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 autoritetów 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>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>ECIL-8 2020 (Europa)</b></p>	<p><b>Rekomendacje dotyczą populacji pediatrycznej</b></p> <p><u>Zalecenia dotyczące pierwotnej chemoprophylaktyki inwazyjnych chorób grzybiczych u dzieci z chorobą nowotworową lub po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pierwotna przeciwgrzybicza profilaktyka jest mocno rekomendowana u pacjentów pediatrycznych z wysokim ryzykiem inwazyjnej choroby grzybiczej (<math>\geq 10\%</math> szacowanej naturalnej częstości występowania) (stopień i poziom rekomendacji Allt)</li> <li>• Flukonazol dla pacjentów z białaczką i allogenicznym HSCT przed przyjęciem się przeszczepu (faza pre-engraftment) (stopień i poziom rekomendacji Allt)</li> <li>• Flukonazol dla pacjentów z allogenicznym HSCT po okresie przeszczepienia (post-engraftment phase) (stopień i poziom rekomendacji Dllt)</li> <li>• Pozakonazol (stopień i poziom rekomendacji Allt)</li> <li>• <b>Itrakonazol</b> (stopień i poziom rekomendacji Bllt)</li> <li>• Liposomalna amfoterycyna B (stopień i poziom rekomendacji Bllt/Blll)</li> <li>• Worykonazol (stopień i poziom rekomendacji Bllt)</li> <li>• Mykafungina (stopień i poziom rekomendacji Cl/Cll)</li> <li>• Liposomalna amfoterycyna B w aerozolu (brak)</li> <li>• Kaspofungina (brak)</li> <li>• Izawukonazol (brak)</li> </ul> <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 – przekazane dowody (tj. wyniki z różnych kohort pacjentów lub podobna sytuacja dotycząca statusu immunologicznego). 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><b>NCCN 2021 (USA)</b></p>	<p>U pacjentów z umiarkowanym-ciężkim ryzykiem infekcji w ramach profilaktyki przeciwgrzybiczej zaleca się:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• w przypadku auto-HSCT z zapaleniem błon śluzowych: rozważenie flukonazolu<sup>A</sup> lub leków z grupy echinokandyn<sup>B</sup> (obie kategorii 1) do czasu wyleczenia neutropenii,</li> <li>• w przypadku auto-HSCT bez zapalenia błon śluzowych: rozważenie braku profilaktyki (kategoria 2B),</li> <li>• w przypadku allo-HSCT (neutropenicznego): rozważenie: flukonazolu<sup>A</sup> lub leków z grupy echinokandyn<sup>B</sup> (obie kategorii 1), worykonazolu<sup>A</sup>, pozakonazolu<sup>A</sup> lub produktów amfoterycyny B<sup>C</sup> (wszystkie kategorii 2B) – kontynuacja podczas neutropenii,</li> <li>• w przypadku istotnej GVHD: rozważenie: pozakonazolu<sup>A</sup> (kategoria 1), worykonazolu<sup>A</sup>, leków z grupy echinokandyn lub produktów amfoterycyny B<sup>C</sup> (wszystkie kategorii 2B) do czasu wyleczenia istotnej GVHD.</li> </ul> <p><sup>A</sup> <b>itrakonazol</b>, 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><sup>B</sup> wszystkie trzy leki w klasie (mykafungina, kaspofungina i anidulafungina) są rozważane przez wielu jako wymienne.</p> <p><sup>C</sup> 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 pleśniami, 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 kapsulek.</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>



Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>Grupa robocza ekspertów 2020 (Francja)</b></p>	<p>Profilaktyka pacjentów poddanych allo-HSCT</p> <p>Pacjenci bez czynników ryzyka wczesnej aspergilozy</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Flukonazol (pierwszy wybór)</li> <li>• Mykafungina (alternatywnie, jeśli flukonazol jest przeciwwskazany)</li> </ul> <p>Pacjenci z czynnikami ryzyka wczesnej aspergilozy</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Worykonazol doustny lub dożylny (pierwszy wybór)</li> <li>• Pozakonazol (drugi wybór)</li> <li>• Mykafungina, kaspofungina (alternatywnie, jeśli azole są przeciwwskazane)</li> </ul> <p>Profilaktyka pacjentów poddanych allo-HSCT, u których rozwinęła się GvHD</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pozakonazol (pierwszy wybór)</li> <li>• Worykonazol (drugi wybór)</li> <li>• Mykafungina, kaspofungina (alternatywnie, jeśli azole są przeciwwskazane)</li> </ul>
<p><b>Międzynarodowy, multidyscyplinarny panel ekspertów, ASCO 2020 (Świat)</b></p>	<p>Zalecane jest stosowanie profilaktyki przeciwgrzybiczej u dzieci i młodzieży poddanym allo-HSCT w fazie pre-engraftment. (Silna rekomendacja, umiarkowana jakość dowodów)</p> <p>Eksperti sugerują, żeby nie stosować rutynowo profilaktyki przeciwgrzybiczej u dzieci i młodzieży poddanym auto-HSCT. (Słaba rekomendacja, niska jakość dowodów)</p> <p>Jeśli planowane jest zastosowanie profilaktyki przeciwgrzybiczej, rekomenduje się stosowanie leków grzybobójczych na grzyby pleśniowe. (Silna rekomendacja, wysoka jakość dowodów)</p> <p>Rekomenduje się stosowanie leków z grupy echinokandyn lub przeciwgrzybiczych azoli. Dla dzieci poniżej 13 roku życia zaleca się stosowanie leków z grupy echinokandyn, worykonazol, itrakonazol. Dla dzieci starszych opcją jest dodatkowo pozakonazol. (Silna rekomendacja, umiarkowana jakość dowodów)</p> <p>Nie zaleca się stosowania amfoterycyny B rutynowo jako profilaktyka przeciwgrzybicza. (Silna rekomendacja, niska jakość dowodów)</p>

ASCO – American Society of Clinical Oncology; IHT – Instytut Hematologii i Transfuzjologii; ECIL – European Conference on Infections in Leukaemia; HSCT - Transplantacja komórek krwiotwórczych; NCCN – National Comprehensive Cancer Network; PALG – Stowarzyszenie Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (Polish Adult Leukemia Group); PTHiT – Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów; PTOHD – Polskie Towarzystwo Onkologii i Hematologii Dziecięcej

Wytyczne polskie z 2020 r., europejskie ECIL-8 z 2020 r. oraz międzynarodowy panel ekspertów rekomendują zastosowanie itrakonazolu w profilaktyce przeciwgrzybiczej u pacjentów po przeszczepieniu allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT). Wytyczne europejskie dotyczyły jedynie populacji pacjentów pediatrycznych, natomiast wytyczne europejskie z 2018 roku (raport OT.4321.18.2019) także zalecały itrakonazol w populacji dorosłych. Wytyczne polskie wymieniają itrakonazol jedynie w populacji dorosłych oraz wyszczególniają, że jest on dostępny w Polsce jedynie w postaci kapsułek i nie jest zalecany do stosowania profilaktycznie w porównaniu do roztworu doustnego lub formy dożylniej.

Dodatkowo w amerykańskich wytycznych NCCN 2021 wspomniano, że azole wczesnej generacji, np. itrakonazol, są obecnie rzadziej stosowane, ze względu na toksyczność, interakcje z lekami i ograniczone spektrum działania.

Międzynarodowy panel ekspertów sugeruje, żeby nie stosować rutynowo profilaktyki przeciwgrzybiczej u dzieci i młodzieży poddanym auto-HSCT.

### 3. Wskazanie dowodów naukowych

#### 3.1. Zakażenia grzybicze u pacjentów po przeszczepie szpiku - profilaktyka

##### 3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Analitycy Agencji przeprowadzili aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2019 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających itrakonazol w profilaktyce zakażeń grzybiczych u pacjentów po przeszczepie szpiku. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 21.02.2022 r. w bazach medycznych MEDLINE (via Pubmed), EMBASE oraz Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 15.03.2019 r., tj. do aneksu włączano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu OT.4321.18.2019.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

**Populacja:** pacjenci z zakażeniami grzybiczymi po przeszczepieniu szpiku stosujący profilaktykę;

**Interwencja:** itrakonazol stosowany w ramach profilaktyki;

**Komparator:** bez ograniczeń.

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

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

**Inne:** publikacje w języku angielskim i polskim, dostępne w postaci pełnego tekstu.

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

##### 3.1.2. Charakterystyka badań włączonych do analizy

Do niniejszego opracowania włączono 2 przeglądy systematyczne z metaanalizą porównujących itrakonazol z innymi terapiami stosowanymi w ocenianym wskazaniu.

**Tabela 2. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy**

Badanie	Metodologia przeglądu
Su 2019	<p><u>Cel analizy</u> Ocena skuteczności różnych produktów w zapobieganiu inwazyjnych zakażeń grzybiczych (IFIs, ang. <i>invasive fungal infections</i>).</p> <p><u>Metody i typ badań</u> Przegląd systematyczny wraz z metaanalizą sieciową randomizowanych badań klinicznych porównujących 2 produkty przeciwgrzybicze lub produkt przeciwgrzybiczy z placebo stosowane jako profilaktyka.</p> <p><u>Źródło danych</u> Publikacje pochodzące z baz danych Medline (PubMed) oraz Cochrane, a także wyniki badań przedstawione na stronie clinicaltrials.gov do czerwca 2018 r.</p> <p><u>Populacja</u> Osoby dorosłe, które otrzymały auto- lub allogeniczny przeszczep komórek krwiotwórczych (HSCT, ang. <i>hematopoietic stem cell transplantation</i>).</p> <p><u>Kryteria włączenia</u> Publikacje, w których jasno wskazano:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• typ HSCT (auto- lub allogeniczny),</li> <li>• definicję oraz metody oceny zakażenia,</li> <li>• strategię stosowania leku/leków.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia</u> Badania, w których:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• stosowano chemioterapię,</li> <li>• stosowano produkty w ramach leczenia choroby (nieprofilaktycznie),</li> <li>• uwzględniono populację pediatryczną,</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• przedstawiono wyniki analiz ekonomicznych.</li> </ul> <p><u>Punkty końcowe (PK)</u></p> <p><u>Główny PK</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wystąpienie zdarzeń IFIs określonych i ocenionych zgodnie z międzynarodowym konsensusem<sup>1</sup>,</li> <li>• udowodnione zdarzenie IFI musiało być rozpoznane z pewnością, tj. potwierdzenie obecności zakażenia poprzez: biopsję narażonej tkanki, aspirację cienkoigłową, sztuczną hodowlę lub poprzez badanie histologiczne,</li> <li>• ewentualne prawdopodobne IFIs zdefiniowano na podstawie kryteriów klinicznych i mikrobiologicznych obecnych u gospodarza.</li> </ul> <p><u>Drugorzędowe PK</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• częstość występowania inwazyjnej kandydozy (IC, ang. <i>invasive candidiasis</i>),</li> <li>• częstość występowania inwazyjnej aspergilozy (IA, ang. <i>invasive aspergillosis</i>),</li> <li>• śmiertelność z jakiegokolwiek powodu.</li> </ul> <p><u>Heterogeniczność i miary efektów</u></p> <p>Wyniki przedstawiono w postaci ilorazu szans (OR) wraz z 95% przedziałami ufności (95%CI). Heterogeniczność określono na podstawie statystyki tau<sup>2</sup> (założono tożsamy wskaźnik dla wszystkich porównań). Przedstawiono również ranking SUCRA.</p>
Wang 2020	<p><u>Cel analizy</u></p> <p>Ocena skuteczności stosowania profilaktyki przeciwgrzybiczej u pacjentów z chorobami hematologicznymi oraz poddawanych przeszczepowi krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT)</p> <p><u>Metody i typ badań</u></p> <p>Przegląd systematyczny z metaanalizą siecią randomizowanych badań klinicznych, w których przeprowadzono porównanie leków stosowanych w profilaktyce zakażeń grzybiczych.</p> <p><u>Źródła</u></p> <p>Publikacje pochodzące z baz danych Medline, EMBASE oraz Cochrane, do czerwca 2018 r.</p> <p><u>Populacja</u></p> <p>Pacjenci stosujący profilaktykę przeciwgrzybiczą, u których występują choroby hematologiczne lub u których przeprowadzono procedurę HSCT.</p> <p><u>Kryteria włączenia</u></p> <p>Wszelkie dostępne randomizowane badania kliniczne, w których porównano jakąkolwiek profilaktykę przeciwgrzybiczą z innym lekiem lub placebo lub brakiem profilaktyki. Założono brak różnic między placebo a brakiem leczenia.</p> <p><u>Punkty końcowe (PK)</u></p> <p>Ekstrahowano wyniki dotyczące:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wystąpienie zakażenia grzybiczego (powierzchnowego i IFI),</li> <li>• wystąpienie IFI – możliwego, prawdopodobnego lub udowodnionego,</li> <li>• wystąpienia udowodnionego IFI (pozytywnego wyniku histologicznego w biopsji z tkanek głębokich),</li> <li>• wystąpienie inwazyjnej kandydozy,</li> <li>• wystąpienie inwazyjnej aspergilozy,</li> <li>• śmierć związana z grzybicą,</li> <li>• rezygnacja z profilaktyki ze względu na zdarzenia niepożądane.</li> </ul> <p><u>Heterogeniczność i miary efektów</u></p> <p>Wyniki przedstawiono w postaci ryzyka relatywnego (RR) wraz z 95% przedziałami ufności (95%CI) i/lub przedziałem prawdopodobieństwa przyszłego rozkładu (95%PrI). Heterogeniczność określono na podstawie statystyki tau<sup>2</sup>. Przedstawiono również ranking SUCRA.</p>
<p><sup>1</sup> Asciglu S, Rex J, de Pauw B, Bennett J, Bille J, Crokaert F et al. <a href="#">Defining Opportunistic Invasive Fungal Infections in Immunocompromised Patients with Cancer and Hematopoietic Stem Cell Transplants: An International Consensus</a>. Clinical Infectious Diseases. 2002;34(1):7-14.</p>	

### 3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

#### Wyniki przeglądu Su 2019

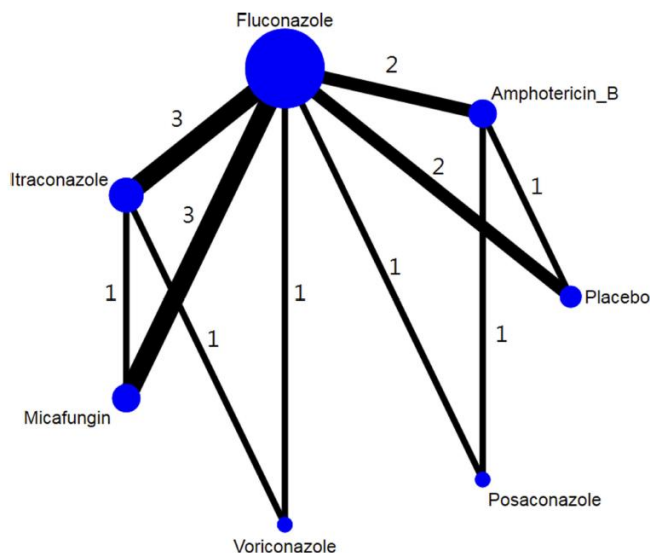
##### Charakterystyka

Do przeglądu włączono 16 badań 2 ramiennych z lat 1994-2016, spośród których 6 stanowiły RCT typu open-label. W ramach publikacji porównywano (w nawiasie liczba badań):

- amfoterycynę B (4),
- flukonazol (12),
- itrakonazolu (5),

- worykonazol (2),
- pozakonazol (2),
- mykafunginę (4),
- placebo (3).

Schemat sieci przedstawiono na rysunku poniżej.



**Rysunek 1. Schemat sieci porównań przeprowadzonych w ramach metaanalizy. Wielkość punktów informuje o ilości pacjentów stosujących daną terapię, natomiast linii – liczbę badań (wskazano liczbowo) [Su 2019]**

Łącznie analizą objęto 4 961 pacjentów z Europy, obu Ameryk, Azji i Afryki. Profilaktykę przeciwgrzybiczą rozpoczynano równoległe z terapią kondycjonującą przed HSCT, natomiast kończono w przypadku wystąpienia jednego z wymienionych zdarzeń:

- określenie całkowitej liczby neutrofilii powyżej  $>500$  na  $\text{mm}^3$  powyżej nadir.
- w okresie leczenia między 21 a 42 dniem po HSCT
- wystąpienia IFI,
- wystąpienie nieakceptowalnej toksyczności.

Jakość dowodów włączonych do analizy, zgodnie ze skalą Cochrane określono jako przeciętną, szczegółów w tabeli poniżej.

**Tabela 3. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu [Su 2019]**

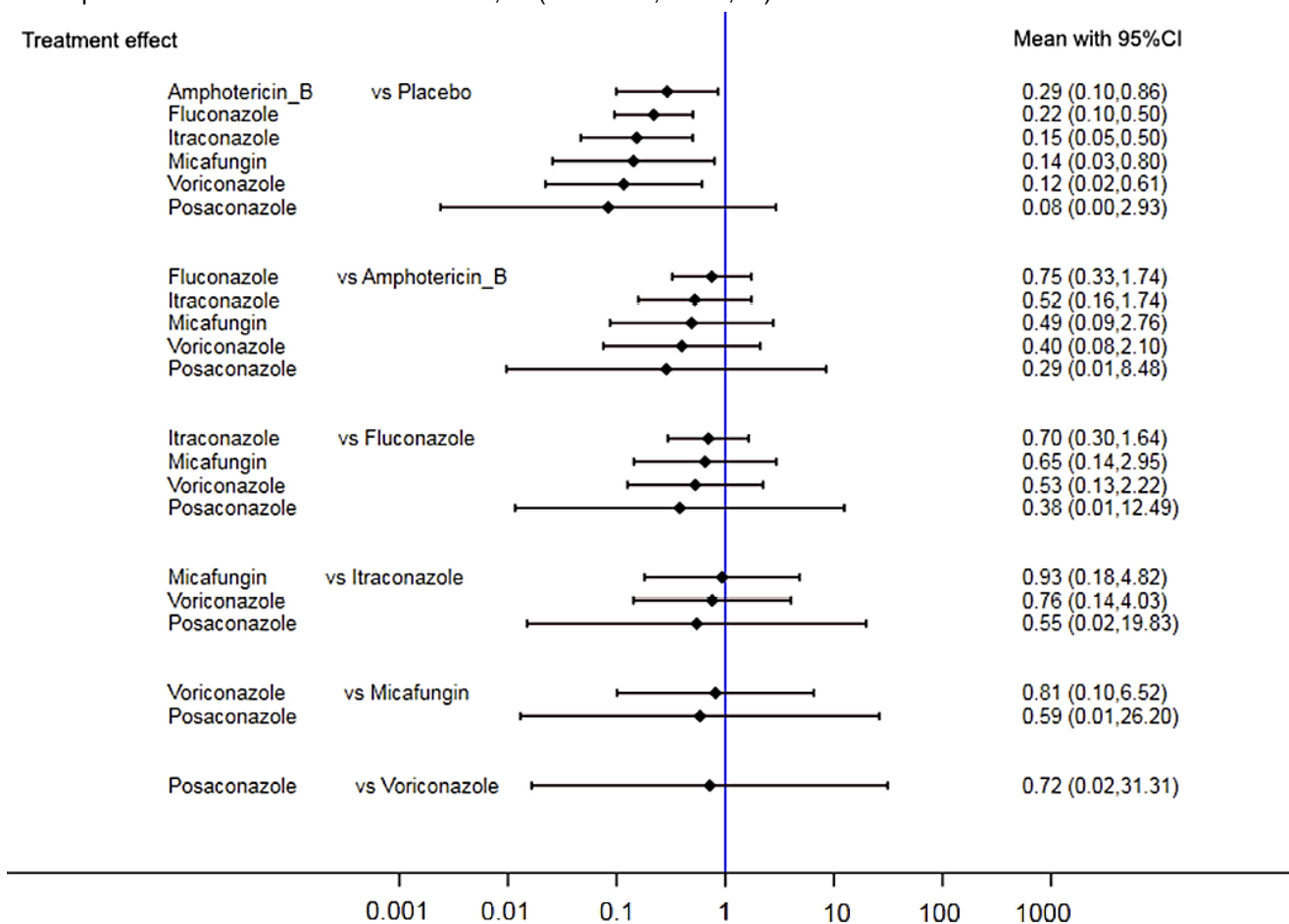
Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu alokacji	Zaślepienie uczestników i personelu	Zaślepienie oceny wyników	Brakujące dane dla punktu końcowego	Selektywne raportowanie	Inne źródła błędów
Park 2016							
Huang 2012							
Marks 2011							
Wingard 2010							
Hiramatsu 2008							
Ullmann 2007							
Burik 2003							
Winston 2003							
Marr 2004							
Annaloro 1995							
Chaftari 2012							
Goodman 1992							
Koh 2000							
Riley 1994							
Slavin 1995							
Wolff 2000							

Kolor zielony – ryzyko niskie, kolor żółty – ryzyko nieokreślone, kolor czerwony – ryzyko wysokie

## Wyniki

W porównaniu do placebo, praktycznie wszystkie leki przeciwgrzybicze (z wyłączeniem pozakonazolu) wykazywały istotnie statystyczną wyższą skuteczność w zapobieganiu wystąpienia IFI. Wyniki dla itrakonazolu wskazano jak poniżej, natomiast wykres dla pozostałych porównań przedstawiono na rysunku 2:

- itrakonazol vs placebo – OR=0,15 (95%CI: 0,05-0,50),
- itrakonazol vs amfotecerycyna B – OR=0,52 (95%CI: 0,16-1,74),
- itrakonazol vs flukonazol – OR=0,70 (95%CI: 0,30-1,64),
- mykafungina vs itrakonazol – OR=0,93 (95%CI: 0,18-4,83),
- worykonazol vs itrakonazol – OR=0,76 (95%CI: 0,14-4,03),
- pozakonazol vs itrakonazol – OR=0,55 (95%CI: 0,02-19,83)



Rysunek 2. Współczynniki ilorazu szans (OR) dla zdarzenia - potwierdzone IFI, porównanie substancji [Su 2019]

Zgodnie z rankingiem SUCRA, najwyższe prawdopodobieństwo określenia terapii jako najskuteczniejszą wskazano dla worykonazolu (71,6%), pozakonazolu (68,9%) oraz **ittrakonazolu (64,7%)**. Kolejne w rankingu znalazły się – mykafungina (64%), flukonazol (44,9%), amfoterycyna B (34%) oraz placebo (2%).

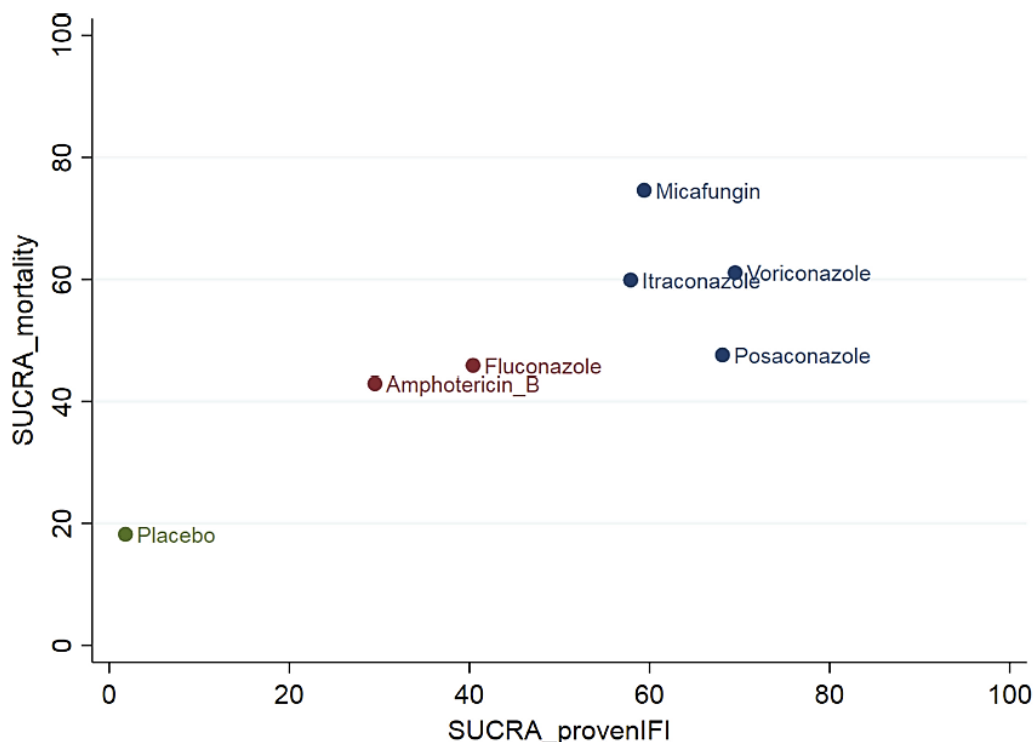
W zakresie zapobiegania wystąpienia inwazyjnej kandydozy (IC) wykazano różnice na korzyść interwencji, jednak wyłącznie wyniki dla flukonazolu i **ittrakonazolu** były statystycznie istotne (odpowiednio OR=0,25 [95%CI: 0,07-0,91] oraz **OR=0,12 [95%CI: 0,02-0,73]**). **Itrakonazol**, zgodnie z rankingiem SUCRA, ma najwyższe prawdopodobieństwo skuteczności w zapobieganiu inwazyjnej kandydozie (83,1%) w porównaniu z pozostałymi lekami i placebo, natomiast na podium znalazły się również amfoterycyna B (68,2%) oraz flukonazol (53%).

W przypadku inwazyjnej aspergliozy wskazano przewagę analizowanych leków (z wyłączeniem amfoterycyny) względem placebo, jednakże różnice te nie były istotne statystycznie. W przypadku porównania itrakonazolu względem placebo OR=0,42 (95%CI:0,03-5,62). W rankingu SUCRA najwyższe prawdopodobieństwo sukcesu wykazano dla pozakonazolu oraz mykafunginy (odpowiednio 81,3 oraz 78,4%).

W ocenie śmiertelności wskazano, że stosowanie profilaktyki przeciwgrzybiczej zmniejsza ryzyko zgonu, jednakże różnice te nie były statystycznie istotne. W przypadku porównania itrakonazolu względem placebo

OR=0,63 (95%CI: 0,25-1,55). Najwyższe miejsce w rankingu SUCRA obliczono dla mykafunginy (74,6%) oraz worykonazolu (61,1%).

W ramach publikacji przedstawiono również porównanie rankingu skuteczności w zapobieganiu IFI względem śmiertelności. **Itrakonazol**, wraz z mykafunginą, worykonazolem oraz pozakonazolem wskazano jako środki o wyższej skuteczności względem pozostałych analizowanych. Wykres przedstawiono na rysunku 3.



Rysunek 3. Wykres punktowy prawdopodobieństwa najwyższej skuteczności zgodnie z rankingiem SUCRA dla potwierzonego IFI oraz śmiertelności [Su 2019]

#### Konkluzja autorów

W ramach publikacji wykazano, iż worykonazol i pozakonazol są efektywne w profilaktyce IFI u pacjentów po przeszczepie komórek krwiotwórczych.

#### Podsumowanie analityczne

Zgodnie z przedstawionymi w publikacji wynikami metaanalizy sieciowej, **ittrakonazol** wykazuje skuteczność względem placebo w przypadku analizowanych punktów końcowych, w tym statystycznie istotne w przypadku zapobiegania potwierdzonych inwazyjnych zakażeń grzybiczych (IFI) oraz w przypadku inwazyjnej kandydozy (IC). Brak bezpośredniego porównania ittrakonazolu względem placebo tworzy niepewność dotyczącą wnioskowania o realnym efekcie stosowania tej substancji czynnej.

#### Wyniki przeglądu Wang 2020

##### Charakterystyka

Do przeglądu włączono 69 badań, w których udział wzięło łącznie 14 789 pacjentów. W ramach profilaktyki stosowano 12 różnych grup interwencji:

- placebo (PLC),
- polieny (nystastyna, klotimazol),
- konwencjonalna amfoterycyna B (AMB),
- amfoterycyna B liposomalna (AMBL),
- mikonazol (MICZ),
- ketokonazol (KTCZ),
- flukonazol (FLCZ),
- **ittrakonazol (ITCZ),**

- worykonazol (VOCZ),
- pozakonazol (POCZ),
- kaspofungina (CASP),
- mykafungina (MCFG).

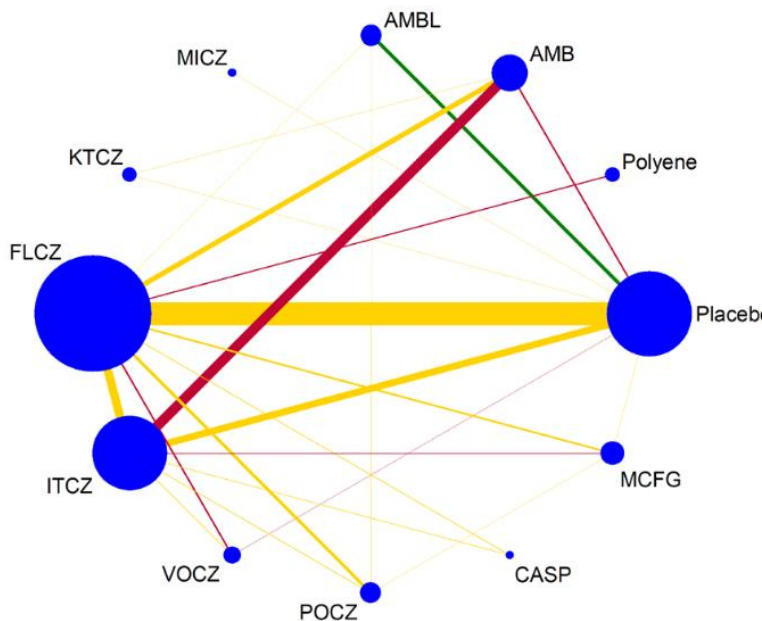
Wyniki dotyczące:

- IFI przedstawiono w 64 publikacjach (12 943 osób).
- udowodnione IFI przedstawiono w 37 publikacjach (7 179 osób),
- inwazyjną kandydozę (IC) – 45 publikacji (9 838 osób),
- inwazyjną aspergiliozę (IA) – 40 publikacji (7 958 osób),

Śmiertelność oceniono we wszystkich publikacjach, w tym:

- związaną z zakażeniem grzybiczym – 45 publikacji (8 636 osób),
- rezygnację z leczenia ze względu na toksyczność – 39 badań (9 056 osób)

Jeden ze schematów sieci badań - dotyczący IFI - przedstawiono na rysunku 4. W przypadku innych porównań sieć powiązań różni się nieznacznie – głównie różnice widoczne są w ocenie śmiertelności i rezygnacji z leczenia. Sieć opisującą zdarzenie rezygnacji z profilaktyki przedstawiono na rys. 5.



Rysunek 4. Schemat sieci porównań przeprowadzonych w ramach metaanalizy dla PK - IFI. Wielkość punktów informuje o ilości pacjentów stosujących daną terapię, natomiast linii – liczbę badań. Kolor linii wskazuje na (uśrednioną) jakość badań włączonych do analizy (zielone – wysoka, czerwonym – niskie, kolorem żółtym wskazano na publikacje o pośredniej ocenie) [Wang 2020\_supplement]

## Wyniki

Zgodnie z przedstawionymi rankingami SUCRA, w przypadku pacjentów po przeszczepie (zgodnie z ocenianym wskazaniem) najwyższe prawdopodobieństwo osiągnięcia najwyższej efektywności wykazał w:

- zapobieganiu zakażeniu grzybiczym - worykonazol (75,1%), **itrakonazol** – 69,7%;
- zapobieganiu IFI – pozakonazol (76,3%), **itrakonazol** – 66,9%;
- zapobieganiu udowodnionym IFI – worykonazol (71,6%), **itrakonazol** – 59,5%;
- zapobieganiu inwazyjnej kandydozie – **itrakonazol** (77,8%);
- zapobieganiu inwazyjnej aspergiliozie – mykafungina (82,3%), **itrakonazol** – 54,2%;
- ograniczenie występowanie zgonów – konwencjonalna amfoterycyna B (94,2%), **itrakonazol** – 32,3%;

- ograniczenie zgonów związanych z zakażeniem grzybiczym – mykafungina (86,6%), **itrakonazol** – 72,7%;
- wycofanie z leczenia ze względu na toksyczość – worykonazol (89,4%), **itrakonazol** -35,0%.

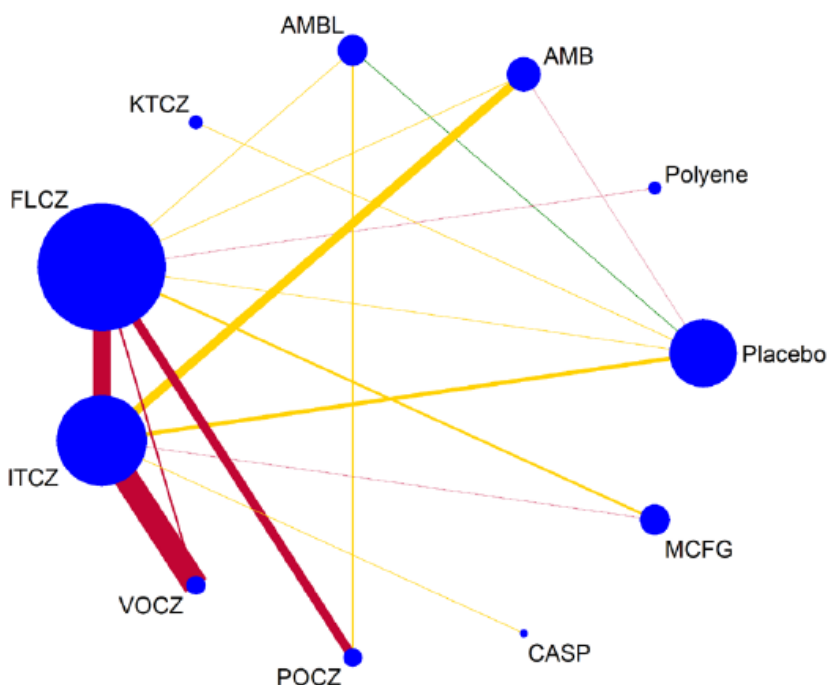
Współczynniki RR (95%CI) dla poszczególnych punktów końcowych, zgodnie z hierarchią przedstawioną w publikacji, zamieszczono w tabeli 5.

### Heterogeniczność wyników

Zgodnie z przedstawioną oceną przy zastosowaniu współczynnika tau<sup>2</sup>, stwierdzono niską heterogeniczność wyników w przypadku IFI i śmiertelności oraz podwyższoną heterogeniczność (współczynnik tau<sup>2</sup> w zakresie 0,1-0,4). Wyniki przedstawiono w tabeli 4.

Tabela 4. Analiza niespójności, heterogeniczności wyników przedstawionych w analizie [Wang 2020]

Wyszczególnienie	Niespójność wyników na poziomie ogólnym		Heterogeniczność (tau <sup>2</sup> )	Wartość p (test Begga)
	Chi-kwadrat	Wartość p		
Wystąpienie infekcji grzybiczej	13.97	0.45	0.118	0.06
Wystąpienie	10.04	0.75	0.069	0.40
Potwierdzone IFI	8.77	0.11	0.112	0.40
Inwazyjna kandydoza	13.51	0.09	0.284	0.35
Inwazyjna aspergiloza	8.60	0.48	0.192	0.91
Śmiertelność ogółem	6.20	0.91	0.016	0.48
Śmiertelność związana z zakażeniem grzybiczym	13.05	0.16	0.303	0.93
Rezygnacja ze stosowania profilaktyki	13.67	0.06	0.334	0.51



Rysunek 5. Schemat sieci porównań przeprowadzonych w ramach metaanalizy dla PK – rezygnacja z profilaktyki. Opis sieci zgodny z rys. 4. [Wang 2020\_supplement]



Tabela 5. Relatywne ryzyko (RR) wraz z 95% przedziałem ufności (w nawiasach) ryzyka wystąpienia zdarzenia względem grupy referencyjnej zgodnie z wynikami metaanalizy sieciowej. Wyniki przedstawiono dla porównań uwzględniających itrakonazol. Pogrubieniem zaznaczono wartości istotne statystycznie. (opracowanie własne na podstawie Wang 2020)

Porównanie (skrót zgodnie z wymienionymi wyżej)	Wystąpienie infekcji grzybiczej	Wystąpienie IFI	Potwierdzone IFI	Inwazyjna kandydoza	Inwazyjna aspergiloza	Śmiertelność ogółem	Śmiertelność związana z zakażeniem grzybiczym	Rezygnacja ze stosowania profilaktyki
ITCZ vs PLC	1,06 (0,50-2,22)	0,92 (0,41-2,07)	<b>0,32 (0,21-0,48)</b>	0,75 (0,04-13,76)	2,53 (0,04-181,40)	1,04 (0,54-2,01)	2,03 (0,51-8,14)	6,92 (0,89-54,07)
ITCZ vs polieny	0,98 (0,49-1,97)	0,57 (0,23-1,42)	0,95 (0,32-2,85)	0,59 (0,14-2,51)	0,74 (0,11-4,77)	0,59 (0,26-1,31)	0,51 (0,10-2,71)	3,08 (0,36-26,43)
ITCZ vs AMB	1,16 (0,58-2,39)	1,14 (0,53-2,42)	0,24 (0,02-2,34)	<b>0,16 (0,04-0,74)</b>	4,31 (0,85-21,80)	0,96 (0,49-1,85)	0,69 (0,19-2,44)	1,14 (0,02-60,38)
ITCZ vs AMBL	1,33 (0,69-2,58)	1,67 (0,85-3,30)	1,93 (0,29-12,84)	0,85 (0,11-6,55)	1,40 (0,08-25,47)	1,31 (0,50-3,43)	2,86 (0,64-12,82)	<b>0,13 (0,03-0,61)</b>
ITCZ vs MICZ	2,10 (0,58-7,60)	1,57 (0,30-8,10)	-	1,54 (0,21-11,27)	1,66 (0,10-28-11)	0,96 (0,30-3,06)	1,54 (0,26-8,97)	-
ITCZ vs KTCZ	1,65 (0,77-3,52)	0,55 (0,12-2,49)	0,08 (0,00-1,66)	0,49 (0,12-2,02)	4,37 (0,16-119,52)	0,54 (0,19-1,57)	0,11 (0,01-2,30)	2,03 (0,40-10,32)
ITCZ vs FLCZ	1,46 (0,84-2,52)	1,29 (0,74-2,23)	2,02 (0,99-4,15)	1,85 (0,60-5,69)	1,13 (0,35-3,64)	1,06 (0,62-1,80)	1,27 (0,47-3,44)	1,78 (0,55-5,71)
VOCZ vs ITCZ	1,08 (0,20-5,68)	1,02 (0,20-5,31)	0,27 (0,07-1,03)	0,52 (0,07-3,67)	0,45 (0,11-1,86)	0,32 (0,02-6,36)	0,25 (0,01-5,94)	0,29 (0,07-1,25)
POCZ vs ITCZ	0,14 (0,01-3,07)	0,11 (0,00-2,41)	0,16 (0,00-6,27)	0,60 (0,08-4,27)	<b>0,09 (0,01-0,61)</b>	0,73 (0,36-1,46)	0,39 (0,09-1,75)	3,60 (0,63-20,45)
CASP vs ITCZ	<b>0,24 (0,07--0,85)</b>	<b>0,28 (0,08-0,91)</b>	1,19 (0,37-3,88)	0,22 (0,03-1,58)	0,13 (0,01-1,40)	0,85 (0,30-2,43)	1,28 (0,22-7,56)	0,43 (0,11-1,60)
MCFG vs ITCZ	0,36 (0,07-1,93)	0,34 (0,07-1,74)	0,33 (0,10-1,05)	0,75 (0,13-4,37)	0,28 (0,04-1,91)	0,12 (0,01-2,31)	0,39 (0,01-10,37)	0,35 (0,09-1,41)

Przykład 1.: W przypadku porównania itrakonazol vs placebo dla PK-śmiertelność ogółem  $RR=1,04$  co oznacza, że stosowanie itrakonazolu wiązało się z 1,04 wyższym ryzykiem wystąpieniem tego PK względem osób stosujących placebo – różnica statystycznie nieistotna.

Przykład 2.: W przypadku porównania pozakonazol vs itrakonazol dla PK-inwazyjna aspergilioza  $RR=0,09$  co oznacza, że stosowanie pozakonazolu wiązało się niższym ryzykiem wystąpienia tego PK względem osób stosujących itrakonazol – wynik statystycznie istotny.

### Podsumowanie autorów

W ramach niniejszej metaanalizy oszacowano efektywność różnych środków stosowanych w ramach profilaktyki zakażeń grzybiczych u pacjentów z chorobami hematologicznymi lub poddawanych przeszczepowi krwiotwórczych komórek macierzystych. Zgodnie z przedstawionymi wynikami, prawdopodobnie najlepszą profilaktyką w przypadku pacjentów poddawanych HSCT jest worykonazol.

## 3.2. Podsumowanie

Zgodnie z przedstawionymi wynikami przeglądów włączonych do analizy, itrakonazol wykazuje skuteczność w zakresie stosowania jako profilaktyka w przypadku inwazyjnych zakażeń grzybiczych u pacjentów poddawanych przeszczepowi szpiku / krwiotwórczych komórek macierzystych, w szczególności w zapobieganiu inwazyjnej kandydozie.

W ramach niniejszego opracowania odnaleziono 6 wytycznych klinicznych: wytyczne polskie z 2020 r. i 2021 r., europejskie ECIL-8 z 2020 r., amerykańskie NCCN z 2021 r., wytyczne grupy roboczej ekspertów z Francji z 2020 r. oraz rekomendacje międzynarodowego, multidyscyplinarnego panelu ekspertów z 2020 r.

Wytyczne polskie z 2020 r., europejskie ECIL-8 z 2020 r. oraz międzynarodowy panel ekspertów rekomendują zastosowanie itrakonazolu w profilaktyce przeciwgrzybiczej u pacjentów po przeszczepieniu allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT). Wytyczne europejskie dotyczyły jedynie populacji pacjentów pediatrycznych, natomiast wytyczne europejskie z 2018 roku (raport OT.4321.18.2019) także zalecały itrakonazol w populacji dorosłych. Wytyczne polskie wymieniają itrakonazol jedynie w populacji dorosłych oraz wyszczególniają, że jest on dostępny w Polsce jedynie w postaci kapsułek i nie jest zalecany do stosowania profilaktycznie w porównaniu do roztworu doustnego lub formy dożylniej. Dodatkowo w amerykańskich wytycznych NCCN 2021 wspomniano, że azole wczesnej generacji, np. itrakonazol, są obecnie rzadziej stosowane, ze względu na toksyczność, interakcje z lekami i ograniczone spektrum działania.

W poprzednich przeglądach Agencji odnaleziono dowody naukowe także wskazywały na skuteczność itrakonazolu w kontrolowaniu występowania inwazyjnych zakażeń grzybiczych (IFI). Zidentyfikowane działania niepożądane itrakonazolu były zgodne z tymi wskazanymi w ChPL.

## 4. Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

- Su 2019** Su HC, Hua YM, Feng IJ, Wu HC. Comparative effectiveness of antifungal agents in patients with hematopoietic stem cell transplantation: a systematic review and network meta-analysis. *Infect Drug Resist.* 2019 May 15;12:1311-1324. doi: 10.2147/IDR.S203579. PMID: 31190920; PMCID: PMC6526929.
- Wang 2020** Wang J, Zhou M, Xu J, Zhou R, Chen B, Wan Y. Comparison of Antifungal Prophylaxis Drugs in Patients With Hematological Disease or Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2020;3(10):e2017652. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.17652

### Rekomendacje kliniczne

- ECIL-8 2020** Groll AH, Pana D, Lanternier F, Mesini A, Ammann RA, Averbuch D, Castagnola E, Cesaro S, Engelhard D, Garcia-Vidal C, Kanerva J, Ritz N, Roilides E, Styczynski J, Warris A, Lehnbecher T; 8th European Conference on Infections in Leukaemia. 8th European Conference on Infections in Leukaemia: 2020 guidelines for the diagnosis, prevention, and treatment of invasive fungal diseases in paediatric patients with cancer or post-haematopoietic cell transplantation. *Lancet Oncol.* 2021 Jun;22(6):e254-e269. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30723-3. Epub 2021 Mar 31. PMID: 33811813. [https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(20\)30723-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(20)30723-3/fulltext)
- Grupa robocza ekspertów 2020** Michallet M, Sobh M, Deray G, Gangneux JP, Pigneux A, Larrey D, R baud P, Mira JP, Nivoix Y, Yakoub-Agha I, Timsit JF, Alfandari S, Herbrecht R. Antifungal Stewardship in Hematology: Reflection of a Multidisciplinary Group of Experts. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2021 Jan;21(1):35-45. doi: 10.1016/j.clml.2020.08.010. Epub 2020 Aug 18. PMID: 32958431, [https://www.clinical-lymphoma-myeloma-leukemia.com/article/S2152-2650\(20\)30425-0/fulltext](https://www.clinical-lymphoma-myeloma-leukemia.com/article/S2152-2650(20)30425-0/fulltext)
- Międzynarodowy, multidyscyplinarny panel ekspertów, ASCO 2020** Lehnbecher T, Fisher BT, Phillips B, Beauchemin M, Carlesse F, Castagnola E, Duong N, Dupuis LL, Fioravanti V, Groll AH, Haeusler GM, Roilides E, Science M, Steinbach WJ, Tissing W, Warris A, Patel P, Robinson PD, Sung L. Clinical Practice Guideline for Systemic Antifungal Prophylaxis in Pediatric Patients With Cancer and Hematopoietic Stem-Cell Transplantation Recipients. *J Clin Oncol.* 2020 Sep 20;38(27):3205-3216. doi: 10.1200/JCO.20.00158. Epub 2020 May 27. PMID: 32459599; PMCID: PMC7499615, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7499615/>
- NCCN 2021** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections, Version 1.2021 – July 2, 2021
- PTHiT, IHT 2021** Styczynski J. et al., Antimicrobial prophylaxis in adults and children undergoing hematopoietic cell transplantation: 2021 Polish recommendations, *Acta Haematologica Polonica* 2021; 52, 6: 528–542, [https://journals.viamedica.pl/acta\\_haematologica\\_polonica/article/view/AHP.a2021.0097/65115](https://journals.viamedica.pl/acta_haematologica_polonica/article/view/AHP.a2021.0097/65115)
- PTHiT, PTOHD, PALG 2020** Gil L. et al., Antifungal management in adults and children with hematological malignancies or undergoing hematopoietic cell transplantation: recommendations of Polish Society of Hematology and Blood Transfusion, Polish Society of Pediatric Oncology and Hematology, and Polish Adult Leukemia Study Group, 2020, *Acta Haematol Pol* 2020;51(2):60-72. [https://journals.viamedica.pl/acta\\_haematologica\\_polonica/article/view/75188/54993](https://journals.viamedica.pl/acta_haematologica_polonica/article/view/75188/54993)

### Pozostałe publikacje

- ChPL Itrax** Charakterystyka Produktu Leczniczego Itrax. <https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl> [dostęp 24.02.2022 r.]
- Obwieszczenie MZ** Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych - załącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 21 lutego 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2022 r.
- Raport OT.4321.18.2019** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wydział Oceny Technologii Medycznych, Itrakonazol we wskazaniach: innych 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

## 5. Załączniki

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

Tabela 6. Produkty lecznicze refundowane w ocenianym wskazaniu zgodnie z obwieszczeniem MZ z dnia 21 lutego 2022 r.

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDS [zł]
<b>110.1, Leki przeciwgrzybicze do stosowania doustnego - pochodne triazolu - stałe postacie farmaceutyczne</b>								
Itrax, kaps. twarde, 100 mg	28 szt.	05909990858262	63,66	66,84	77,01	70,20	50%	41,91
Itrax, kaps. twarde, 100 mg	4 szt.	05909990858255	9,09	9,54	12,47	10,03	50%	7,46
Orungal, kaps., 100 mg	28 szt.	05909990004331	45,90	48,20	58,37	58,37	50%	29,19
Orungal, kaps., 100 mg	4 szt.	05909990004317	8,64	9,07	12,00	10,03	50%	6,99
Trioxal, kaps., 100 mg	28 szt.	05909991053826	69,65	73,13	83,30	70,20	50%	48,20
Trioxal, kaps., 100 mg	4 szt.	05909991053819	10,79	11,33	14,26	10,03	50%	9,25

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

### 5.2. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 7. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 21.02.2022 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	"Hematopoietic"[Title/Abstract]	105054
#2	"stem"[Title/Abstract]	413,817
#3	"cell"[Title/Abstract]	3,726,815
#4	"transplantation"[Title/Abstract]	386,240
#5	"Hematopoietic"[Title/Abstract] AND "stem"[Title/Abstract] AND "cell"[Title/Abstract] AND "transplantation"[Title/Abstract]	30,317
#6	"hematopoietic stem cell transplantation"[MeSH Terms]	51,939
#7	("Hematopoietic"[Title/Abstract] AND "stem"[Title/Abstract] AND "cell"[Title/Abstract] AND "transplantation"[Title/Abstract]) OR "hematopoietic stem cell transplantation"[MeSH Terms]	63,489
#8	"bone"[Title/Abstract]	755,339
#9	"marrow"[Title/Abstract]	250,877
#10	"transplantation"[Title/Abstract] AND "bone"[Title/Abstract] AND "marrow"[Title/Abstract]	48,444
#11	"bone marrow transplantation"[MeSH Terms]	45,321
#12	("transplantation"[Title/Abstract] AND "bone"[Title/Abstract] AND "marrow"[Title/Abstract]) OR "bone marrow transplantation"[MeSH Terms]	69,640
#13	("Hematopoietic"[Title/Abstract] AND "stem"[Title/Abstract] AND "cell"[Title/Abstract] AND "transplantation"[Title/Abstract]) OR "hematopoietic stem cell transplantation"[MeSH Terms] OR ("transplantation"[Title/Abstract] AND "bone"[Title/Abstract] AND "marrow"[Title/Abstract]) OR "bone marrow transplantation"[MeSH Terms]	119,747
#14	"itraconazole"[MeSH Terms]	6,163
#15	"itraconazol*"[Title/Abstract] OR "Sporanox"[Title/Abstract] OR "Orungal"[Title/Abstract]	9,718
#16	"itraconazole"[MeSH Terms] OR "itraconazol*"[Title/Abstract] OR "Sporanox"[Title/Abstract] OR "Orungal"[Title/Abstract]	11,084
#17	((("Hematopoietic"[Title/Abstract] AND "stem"[Title/Abstract] AND "cell"[Title/Abstract] AND "transplantation"[Title/Abstract]) OR "hematopoietic stem cell transplantation"[MeSH Terms] OR ("transplantation"[Title/Abstract] AND "bone"[Title/Abstract] AND "marrow"[Title/Abstract]) OR "bone marrow transplantation"[MeSH Terms]) AND "itraconazole"[MeSH Terms]) OR "itraconazol*"[Title/Abstract] OR "Sporanox"[Title/Abstract] OR "Orungal"[Title/Abstract]	256

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
	"bone marrow transplantation"[MeSH Terms]) AND ("itraconazole"[MeSH Terms] OR ("itraconazol*"[Title/Abstract] OR "Sporanox"[Title/Abstract] OR "Orungal"[Title/Abstract]))	
#18	((("Hematopoietic"[Title/Abstract] AND "stem"[Title/Abstract] AND "cell"[Title/Abstract] AND "transplantation"[Title/Abstract]) OR "hematopoietic stem cell transplantation"[MeSH Terms] OR (("transplantation"[Title/Abstract] AND "bone"[Title/Abstract] AND "marrow"[Title/Abstract]) OR "bone marrow transplantation"[MeSH Terms])) AND ("itraconazole"[MeSH Terms] OR ("itraconazol*"[Title/Abstract] OR "Sporanox"[Title/Abstract] OR "Orungal"[Title/Abstract]))) AND (2019/3/14:3000/12/12[pdat])	15

Tabela 8. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 21.02.2022 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	hematopoietic.ab,kw,ti.	161255
#2	stem.ab,kw,ti.	565928
#3	cell.ab,kw,ti.	4631970
#4	transplantation.ab,kw,ti.	557223
#5	1 and 2 and 3 and 4	53824
#6	exp hematopoietic stem cell transplantation/	77134
#7	bone.ab,kw,ti.	989176
#8	marrow.ab,kw,ti.	364140
#9	4 and 7 and 8	73334
#10	exp bone marrow transplantation/	67974
#11	5 or 6 or 9 or 10	176674
#12	(itraconazol* or Sporanox or Sporaz or Orungal).ab,kw,ti.	13778
#13	exp itraconazole/	32475
#14	12 or 13	33613
#15	11 and 14	1608
#16	limit 15 to yr="2019 -Current"	146

Tabela 9. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 21.02.2022 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	hematopoietic:ab,kw,ti	6427
#2	stem:ab,kw,ti	16424
#3	cell:ab,kw,ti	124616
#4	transplantation:ab,kw,ti	34308
#5	#1 and #2 and #3 and #4	4196
#6	MeSH descriptor: [Hematopoietic Stem Cell Transplantation] explode all trees	1507
#7	bone:ab,kw,ti	58666
#8	marrow:ab,kw,ti	15712
#9	#4 and #7 and #8	4905
#10	MeSH descriptor: [Bone Marrow Transplantation] explode all trees	1396
#11	#5 or #6 or #9 or #10	8137
#12	itraconazol* or Sporanox or Sporaz or Orungal:ab,kw,ti	1145
#13	MeSH descriptor: [Itraconazole] explode all trees	533
#14	#12 or #13	1145

---

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#15	#11 and #14 with Cochrane Library publication date from Mar 2019 to present	14