



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 objęcia
refundacją leków zawierających daną substancję czynną
we wskazaniach innych niż wymienione
w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Raport nr: OT.422.1.62.2024

(Aneks do opracowania nr: OT.4220.8.2022)

Data ukończenia: 19 grudnia 2024 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy – nie dotyczy.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (tj. Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (tj. Dz. U. 2024 r., poz. 930, z późn. zm.)².

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 (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (tj. Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (tj. Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)².

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

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

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (tj. Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (tj. Dz. U. 2024 r., poz. 930, z późn. zm.)².

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 – nie dotyczy.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

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

¹ podstawa prawna zakreślonych danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (tj. Dz. U. 2024 r., poz. 930, z późn. zm.)

² podstawa prawna zakreślonych w analizie weryfikacyjnej Agencji danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (tj. Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKI	Ostre uszkodzenie nerek (ang. acute kidney injury)
Allo-HSCT	Przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. allogeneic hematopoietic stem cell transplantation)
ASH	American Society of Hematology
Auto-HSCT	przeszczepienie autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. autologous hematopoietic stem cell transplantation)
BSH	British Society for Haematology
CD	Cena detaliczna
CHB	Cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CI	Przedział ufności (ang. confidence interval);
CZN	Cena zbytu netto
ECIL	European Conference on Infections in Leukaemia
EHA	The European Hematology Association
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
ESMO	European Society for Medical Oncology
GTIN	GTIN - Globalny Numer Jednostki Handlowej (ang. Global Trade Item Number)
GVHD	choroba przeszczep przeciw gospodarzowi (ang. graft versus host disease);
HR	Hazard względny (ang. hazard ratio)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
IMWG	International Myeloma Working Group
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (z 2024 r., poz. 686)
MZ	Ministerstwo zdrowia
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
PO	Poziom odpłatności
PTHiT	Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów
PTO	Polskie Towarzystwo Onkologiczne
PTOHD	Polskie Towarzystwo Onkologii i Hematologii Dziecięcej
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
SUBA	Super-bioavailability
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
WBMT	Worldwide Network for Blood and Marrow Transplantation
UCZ	Urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.).
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (z 2024 r., poz. 146, z późn. zm.)
WDŚ	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WLF	Wysokość limitu finansowania

Spis treści

1. Przedmiot i historia zlecenia	5
2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dot. wnioskowanej technologii	7
3. Wskazanie dowodów naukowych	9
3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych.....	9
3.1.2. Opis badań włączonych do analizy.....	9
3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu.....	10
3.2. Podsumowanie	11
4. Źródła.....	12
5. Załączniki.....	13
5.1. Wykaz refundowanych technologii medycznych.....	13
5.2. Strategia wyszukiwania publikacji	13

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 2024 r., poz. 930, z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aktualizację do opracowania nr OT.4220.8.2022 (będącego aktualizacją opracowania nr OT.4321.18.2019). Na podstawie ww. wydano pozytywną opinię Rady Przejrzystości (nr 31/2022³).

Substancja czynna itraconazol była również przedmiotem oceny Agencji w 2019 r., 2016 r., 2014 r. oraz 2012 r. kiedy to otrzymała pozytywne Opinie Rady Przejrzystości (nr 116/2019⁴, 149/2016⁵, 122/2014⁶, 110/2012⁷).

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

Szczegóły dotyczące ostatnich opinii wydanych przez Radę Przejrzystości przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii – wybrane

Nr i data wydania	Opinie RP
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 31/2022 z dnia 28 lutego 2022 roku</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadną kontynuację refundacji leków zawierających substancję czynną itraconazolum we wskazaniu pozarejestacyjnym: zakażenia grzybicze u pacjentów po przeszczepie szpiku – profilaktyka.</p> <p>Uzasadnienie</p> <p>Itrakonazol jest lekiem przeciwgrzybiczym aktywny przeciwko Candida, Aspergillus sp., i niektórym rzadkim pleśniami, a także dimorficznym grzybom i C. neoformans. Poprzednie pozytywne opinie Rady opierały się na dowodach naukowych wskazujących skuteczność itraconazolu w kontrolowaniu występowania inwazyjnych zakażeń grzybiczych oraz profilu bezpieczeństwa zgodnym z opisem w ChPL. Aktualny przegląd dowodów naukowych (dwa przeglądy systematyczne z metaanalizą) potwierdza skuteczność itraconazolu w profilaktyce inwazyjnych zakażeń grzybiczych u pacjentów poddawanych przeszczepowi szpiku/krwiotwórczych komórek macierzystych, a w szczególności w zapobieganiu inwazyjnej kandydozie. Wytyczne polskie z 2020 r., wytyczne europejskie ECIL-8 z 2020 r., a także międzynarodowy panel ekspertów, rekomendują zastosowanie itraconazolu w profilaktyce przeciwgrzybiczej u pacjentów po przeszczepieniu allogenicznym krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT). Dodać należy, że zarówno wytyczne kliniczne, jak i dostępne dowody naukowe wskazują również na zasadność stosowania w omawianym wskazaniu również innych leków przeciwgrzybiczych, m.in. flukonazolu i worykonazolu. Odnaleziony dowody wspierają dotychczasową praktykę kliniczną oraz linię uchwałodawczą Rady Przejrzystości. W związku z powyższym, Rada podtrzymuje pozytywną opinię w zakresie refundacji stosowania itraconazolu w profilaktyce zakażeń grzybiczych u pacjentów po przeszczepie szpiku.</p>
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 116/2019 z dnia 15 kwietnia 2019 roku</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadną dalszą refundację leków zawierających substancję czynną itraconazolum we wskazaniu pozarejestacyjnym: zakażenia grzybicze u pacjentów po przeszczepie szpiku – profilaktyka.</p> <p>Uzasadnienie</p> <p>Itrakonazol jest lekiem przeciwgrzybiczym aktywny przeciwko Candida, Aspergillus sp., i niektórym rzadkim pleśniami, a także dimorficznym grzybom i C. neoformans.</p> <p>W stosunku do opinii z roku 2016 odnaleziono 3 przeglądy systematyczne (Pappel 2017, Halpern 2016, Xu 2016). Wyniki przeglądów wskazują, że w niektórych badaniach itraconazol w porównaniu z flukonazolem wykazał istotnie statystycznie mniejszą częstość infekcji grzybiczych, ale pojedyncze badania nie wykazywały różnic między porównywanymi technologiami w powyższych punktach końcowych. Nie wykazano również znamienych statystycznie różnic w przeżyciu całkowitym oraz śmiertelności związanej z inwazyjnymi infekcjami grzybiczymi lub z jakichkolwiek przyczyn. Pod względem zapobiegania inwazyjnym infekcjom grzybiczym itraconazol wykazywał skuteczność porównywalną z mykafunginą i worykonazolem. Wcześniejszy przegląd systematyczny z metaanalizą (Ziakas 2014) wskazywał, że u pacjentów po przeszczepie szpiku itraconazol w porównaniu z flukonazolem był istotnie statystycznie skuteczniejszy w zapobieganiu aspergillozie, przy częstszych wycofaniach z leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.</p> <p>W zakresie bezpieczeństwa itraconazol w porównaniu z flukonazolem był związany z istotnie statystycznie częstszym występowaniem niepożądanych zdarzeń żołądkowo-jelitowych, a w porównaniu z worykonazolem</p>

³ https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/off/2022/ORP/U_9_54_28022022_o_31_itraconazolum_off-label_cykl_prop_zacz_REOPTR.pdf (data dostępu: 06.12.2024 r.)

^{4 4} https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/off/2019/ORP/u_15_145_190415_o_116_itraconazolum_off_label_cykl.pdf (data dostępu: 06.12.2024 r.)

⁵ https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/123/ORP/U_15_189_20160516_opinia_149_itraconazolum_off_label.pdf (data dostępu: 06.12.2024 r.)

⁶ https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/100/ORP/U_16_258_140428_opinia_122_itraconazolum_off_label_art_40.pdf (data dostępu: 06.12.2024 r.)

⁷ https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2012/060/ORP/ORP_110_2012_off-label_hemat_onkohemat.pdf (data dostępu: 06.12.2024 r.)

Nr i data wydania	Opinie RP
	<p>lub mykafunginą z istotnie statystycznie większą częstością występowania niepożądanych zdarzeń żołądkowo-jelitowych, wątrobowych lub innych zdarzeń niepożądanych wymagających przerwania leczenia. Podczas jednoczesnego podania itraconazolu z cyklofosfamidem i busfamidem obserwowano z kolei większą częstość zdarzeń niepożądanych ze strony nerek i wątroby.</p> <p>W stosunku do opinii z roku 2016 odnaleziono osiem nowych wytycznych dotyczących pierwotnej i wtórnej profilaktyki przeciwgrzybiczej w związku z przeszczepem szpiku. Odnaleziono wytyczne europejskie (ECIL, EBMT, EORTC, ICHS, ESCMID-ECMM-ERS 2018) zalecają do stosowania itraconazolu 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, w umiarkowanej lub ciężkiej chorobie przeszczep przeciw gospodarzowi i/lub z intensywną immunosupresją). W wytycznej niemieckiej (AGIHO, DGHO 2016) zaleca się stosowanie itraconazolu w zapobieganiu zakażeniom pleśniowym i inwazyjnym Candida u pacjentów bez choroby przeszczep przeciw gospodarzowi. W jednej z trzech wytycznych amerykańskich (IDSA 2016) itraconazol zalecano jako jedną z alternatyw w profilaktyce przeciw inwazyjnej aspergilozie u osób z chorobą przeszczep przeciw gospodarzowi. Dodatkowo w amerykańskiej wytycznej NCCN 2019 wspomniano, że azole wczesnej generacji, np. itraconazol, są obecnie rzadziej stosowane ze względu na toksyczność, interakcje z lekami i ograniczone spektrum działania. W wytycznej tajwańskiej (IDST 2017) zaleca się stosowanie itraconazolu jako jednej z alternatyw w pierwotnej profilaktyce u pacjentów z allo-HSCT. W polskich wytycznych (PTOiHD 2016) dotyczących profilaktyki inwazyjnej choroby grzybiczej u dzieci, w tym po przeszczepieniu, nie odniesiono się do stosowania itraconazolu.</p> <p>W niektórych wytycznych podkreśla się, że pacjenci, którzy przeszli auto-HSCT, niezależnie od warunków, są w niskim ryzyku inwazyjnej choroby grzybiczej, dlatego pierwotna profilaktyka nie jest zalecana, chociaż flukonazol powinien być rozważony, aby zapobiec zakażeniom śluzówki Candida podczas fazy neutropenii. (ECIL, EBMT, EORTC, ICHS 2018). W pierwotnej profilaktyce w przypadku auto-HSCT zaleca się do stosowania nystatynę, flukonazol i (w ramach alternatywy) mykafunginę. Podkreśla się również, że profilaktyka itraconazolem jest ograniczona tolerancją i wchłanianiem (IDSA 2016).</p> <p>Biorąc pod uwagę dostępne dowody naukowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa oraz wytyczne praktyki klinicznej, Rada rekomenduje refundację itraconazolu w profilaktyce zakażeń grzybiczych u pacjentów po przeszczepie szpiku.</p>

Niniejsze opracowanie 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 i wytyczne kliniczne dot. wnioskowanej technologii

W dniu 13 grudnia 2024 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w opracowaniu nr OT.4220.8.2022 z 23 lutego 2022 r. W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej przeszukano następujące źródła:

- polskie:
 - Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów (PTHiT), <http://www.pthit.pl/>
 - Polskie Towarzystwo Onkologii i Hematologii Dziecięcej (PTOHD), <https://ptohd.pl/>
 - Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK), <https://ptok.pl/>
- ogólnoeuropejskie:
 - European Society for Medical Oncology (ESMO), <https://www.esmo.org/>
 - The European Hematology Association (EHA), <https://ehaweb.org/>
 - European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL), <https://www.ecil-leukaemia.com/en/resources/publications>
- inne:
 - National Comprehensive Cancer Network (NCCN), <https://www.nccn.org/>
 - American Society of Clinical Oncology (ASCO), <https://www.asco.org/>
 - American Society of Hematology (ASH), <https://ashpublications.org/>
 - British Society for Haematology (BSH), <https://b-s-h.org.uk/>
 - Worldwide Network for Blood and Marrow Transplantation (WBMT), <https://www.wbmt.org/>
 - International Myeloma Working Group (IMWG), <https://www.myeloma.org/imwg-publications>
 - Guidelines International Network (GIN), <https://g-i-n.net/>

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej (<https://www.google.com/>).

W ramach wyszukiwania odnaleziono⁸ wytyczne amerykańskie NCCN 2024 (wersja 3) dotyczące zapobiegania i leczenia infekcji związanych z nowotworem. Zgodnie z wytycznymi u pacjentów z umiarkowanym oraz ciężkim ryzykiem infekcji po auto-HSCT, allo-HSCT oraz w przypadku przebiegu ostrej GVHD w ramach profilaktyki przeciwgrzybiczej zaleca się stosowanie m.in. substancji czynnych z klasy azoli, w tym flukonazolu, worykonazolu oraz pozakonazolu. Itrakonazol nie jest wskazywany jako interwencja zalecana. Jednocześnie itrakonazol w wytycznych jest wymieniany jako jeden z azoli, który wykazuje aktywność przeciwko *Candida*, *Aspergillus sp.*, niektórym rzadkim pleśniom, dimorficznym grzybom i *C. neoformans*. Badanie wrażliwości na *Candida* jest zalecane i powinno kierować decyzjami dotyczącymi dalszego leczenia.

Zalecenia NCCN dot. profilaktyki przeciwgrzybiczej nie uległy znaczącym zmianom względem tych przedstawionych w poprzednim raporcie, tj. NCCN 2021. W odniesieniu do itrakonazolu dodano informację, iż formuła o wysokiej biodostępności (ang. super-bioavailability, SUBA) charakteryzuje się najlepszym wchłanianiem.

Zgodnie z wytycznymi europejskimi ECIL-8 2020 oraz zaleceniami międzynarodowego panelu ekspertów przedstawionymi w poprzednim raporcie itrakonazol był rekomendowany w profilaktyce przeciwgrzybiczej u pacjentów pediatrycznych po allo-HSCT. W wytycznych polskich PTHiT-IHT 2021 itrakonazol nie był wymieniany wśród substancji czynnych zalecanych w profilaktyce u dzieci i dorosłych, zaś w wytycznych PTHiT-PTOHD-PALG 2020 wskazano, iż itrakonazol dostępny w Polsce jedynie w postaci kapsułek nie jest zalecany z uwagi na niską biodostępność.

⁸ W toku wyszukiwania odnaleziono dokumenty dot. profilaktyki przeciwgrzybiczej u pacjentów z chorobą nowotworową, jednak nie odnosiły się one do stanu po przeszczepie szpiku wobec czego nie zostały uwzględnione w niniejszym opracowaniu:

- Stemler, Jannik, et al. "Antifungal prophylaxis in adult patients with acute myeloid leukaemia treated with novel targeted therapies: a systematic review and expert consensus recommendation from the European Hematology Association." *The Lancet Haematology* 9.5 (2022): e361-e373.
- Raju, Noopur S., et al. "Consensus guidelines and recommendations for infection prevention in multiple myeloma: a report from the International Myeloma Working Group." *The Lancet Haematology* 9.2 (2022): e143-e161.
- Stemler, Jannik, et al. "Primary prophylaxis of invasive fungal diseases in patients with haematological malignancies: 2022 update of the recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society for Haematology and Medical Oncology (DGHO)." *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 78.8 (2023): 1813-1826.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
<p>NCCN 2024 wersja 3 (Stany Zjednoczone)</p>	<p>Wytyczne dot. zapobiegania i leczenia infekcji związanych z nowotworem</p> <p><u>Zapobieganie zakażeniom grzybiczym</u></p> <p>U pacjentów z umiarkowanym oraz ciężkim ryzykiem infekcji w ramach profilaktyki przeciwgrzybiczej zaleca się:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w przypadku auto-HSCT z zapaleniem błon śluzowych: rozważenie flukonazolu^A lub leków z grupy echinokandyn^B (kategoria 1) zwykle do ustąpienia neutropenii, • w przypadku auto-HSCT bez zapalenia błon śluzowych: rozważenie braku profilaktyki (kategoria 2B), • w przypadku allo-HSCT (z neutropenią): rozważenie: <ul style="list-style-type: none"> ○ flukonazolu^A lub leków z grupy echinokandyn^B (kategoria 1), ○ worykonazolu^A, pozakonazolu^A lub amfoterycyny B^C (kategoria 2B), leczenie kontynuowane podczas neutropenii, • w przypadku ostrej GVHD (szczególnie stopnia III/IV) leczonej terapią immunosupresyjną: <ul style="list-style-type: none"> ○ rozważenie: pozakonazolu^A (kategoria 1), ○ worykonazolu^A, leków z grupy echinokandyn lub amfoterycyny B^C (kategoria 2B) do czasu wyleczenia ostrej GVHD. <p>^A itrakonazol, worykonazol i pozakonazol są silniejszymi inhibitorami CYP3A4 niż flukonazol i mogą istotnie zmniejszać klirens niektórych substancji czynnych stosowanych w leczeniu raka (np. winkrystyny). W wybranych przypadkach kiedy standardowa terapia jest przeciwwskazana, z uwagi na interakcje z innymi produktami leczniczymi lub ryzyko wydłużenia odstępu QT, niektóre ośrodki rozważają zastosowanie echinokandyny, amfoterycyny B w profilaktycznych dawkach lub izawukonazolu.</p> <p>^B Uważane jest, że wszystkie trzy leki z klasy echinokandyn (mikafungina, kaspofungina i anidulafungina) mogą być stosowane zamiennie. Echinokandyny są aktywne przeciwko <i>Candida</i> i <i>Aspergillus</i>.</p> <p>^C Amfoterycyna B w postaci kompleksu lipidowego jest preferowana z powodu mniejszej toksyczności.</p> <p><u>Środki przeciwgrzybicze: azole</u></p> <p>Azole jako klasa leków wykazują istotne interakcje, szczególnie z nowszymi środkami terapeutycznymi. Interakcje między lekami są powszechne i należy je uważnie monitorować.</p> <p>Itrakonazol</p> <ul style="list-style-type: none"> • jest aktywny przeciwko <i>Candida</i>, <i>Aspergillus sp.</i>, niektórym rzadkim pleśniami, a także dimorficznym grzybom i <i>C. neoformans</i>, • Badanie wrażliwości na <i>Candida</i> jest zalecane i powinno kierować decyzjami dotyczącymi leczenia, • Ma działanie inotropowe ujemne i jest przeciwwskazany u pacjentów z niewydolnością serca, • Blokery H2 i inhibitory pompy protonowej mogą ograniczać absorpcję leku w postaci kapsułek. Lek w postaci płynu jest preferowany z uwagi na lepsze wchłanianie, • SUBA (ang. super-bioavailability)-itrakonazol charakteryzuje się najlepszym wchłanianiem. <p><u>Sila rekomendacji</u></p> <p><i>Kategoria 1: Zalecenia oparte są na dowodach naukowych o dużej wiarygodności (ang. high-level evidence), osiągnięto jednogłośny konsensus, że stosowanie danej interwencji jest odpowiednie</i></p> <p><i>Kategoria 2B: Zalecenia oparte są na dowodach o mniejszej wiarygodności (ang. lower-level evidence), osiągnięto konsensus, że stosowanie danej interwencji jest odpowiednie</i></p>

allo-HSCT – przeszczepienie allogeniczných krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. allogeneic hematopoietic stem cell transplantation); auto-HSCT – przeszczepienie autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. autologous hematopoietic stem cell transplantation); GVHD – choroba przeszczep przeciw gospodarzowi (ang. graft versus host disease); NCCN – National Comprehensive Cancer Network; SUBA – super-bioavailability

3. Wskazanie dowodów naukowych

3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Analitycy Agencji przeprowadzili aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2022 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych itrakonazol we wskazaniu zakażenia grzybicze u pacjentów po przeszczepie szpiku – profilaktyka. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 6 grudnia 2024 r. w bazach medycznych MEDLINE (via Pubmed), EMBASE oraz Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 21 lutego 2022 r., tj. do aneksu włączano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu nr OT.4220.8.2022.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

Populacja: pacjenci po przeszczepieniu szpiku stosujący profilaktykę przeciwgrzybiczą.

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 Wytycznych HTA.

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

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

3.1.2. Opis badań włączonych do analizy

Do niniejszego przeglądu włączono jedno badanie Wada 2023 spełniające kryteria włączenia – jednośrodkowe, retrospektywne badanie kohortowe mające na celu ocenę wpływu interakcji leków przeciwdrobnoustrojowych na ostre uszkodzenie nerek (ang. acute kidney injury, AKI) po allogenicznym przeszczepieniu komórek krwiotwórczych.

3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

Tabela 3. Charakterystyka badań oraz wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Badanie	Metodyka	Skuteczność	Bezpieczeństwo
<p>Wada 2023 <u>Źródło finansowania:</u> Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology, Japan, Merck Sharp & Dohme/MSD KK (Grant 100227, to Y.A.) <u>Konflikt interesów:</u> Zadeklarowano brak konfliktu interesów</p>	<p>Typ badania: retrospektywne, jednośrodkowe badanie kohortowe (dane za okres: 2006-2018).</p> <p>Populacja: N=416, pacjenci w wieku od 17 do 70 lat po allo-HSCT u których zastosowano leczenie przeciwdrobnoustrojowe w przebiegu 100 dni od przeszczepu.</p> <p>Wiek w momencie allo-HSCT, mediana (zakres): 49 (17-70) lat.</p> <p>Interwencja: Leczenie przeciwdrobnoustrojowe, w tym 11 środków przeciwgrzybiczych stosowanych w ramach profilaktyki, w tym itrakonazol w postaci doustnej (N=39).</p> <p>Nie uwzględniono nowo zatwierdzonych leków, w tym pozakonazolu, izawukonazolu, tazobaktamu/ceftolozanu.</p> <p>Okres obserwacji: Nie przedstawiono.</p>	<p>Cel badania: Ocena wpływu interakcji leków przeciwdrobnoustrojowych na AKI po allo-HSCT.</p> <p>Wyniki: W badaniu nie odniesiono się do skuteczności.</p> <p>Wnioski autorów: Przeprowadzona analiza interakcji wskazuje, że określone połączenia leków przeciwdrobnoustrojowych, w tym wankomycyna z tazobaktamem/piperacyliną, gancyklowir z cefepimem i gancyklowir z meropenemem, mogą zwiększać ryzyko AKI, żadne skojarzenie z zastosowaniem teikoplaniny nie wiązało się ze zwiększonym ryzykiem AKI. Należy rozważyć unikanie wyżej wymienionych połączeń, aby zminimalizować działanie nefrotoksyczne, zmniejszyć umieralność związaną z AKI i poprawić ogólne rokowanie po allo-HSCT.</p>	<p>AKI wiązało się ze znacząco zmniejszonym przeżyciem całkowitym (HR=2,66; 95% CI: 1,95-3,55; p<0,01) i zwiększoną umieralnością związaną z przeszczepieniem (HR=4,77; 95% CI: 2,90-7,88; p<0,01).</p> <p>Większa częstość występowania AKI była istotnie statystycznie związana ze stosowaniem cyprofloksacyny, cefepimu, tazobaktamu z piperacyliną, meropenemu, wankomycyny, liposomalnej amfoterycyny B, gancyklowiru i foskarnetu.</p> <p>Stosowanie itrakonazolu w postaci doustnej oraz innych leków z grupy azoli tj. flukonazolu, worykonazolu (zarówno w postaci doustnej jak i dożylniej) nie było statystycznie istotnie związane z częstszym występowaniem AKI.</p>

AKI – ostre uszkodzenie nerek (ang. acute kidney injury); allo-HSCT – przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. allogeneic hematopoietic stem cell transplantation); CI – przedział ufności (ang. confidence interval); HR – hazard względny (ang. hazard ratio)

3.2. Podsumowanie

W ramach aktualizacji dowodów włączono jedno jednoośrodkowe, retrospektywne badanie kohortowe mające na celu ocenę wpływu interakcji leków przeciwdrobnoustrojowych na ostre uszkodzenie nerek po allogenicznym przeszczepieniu komórek krwiotwórczych (Wada 2023). Wyniki badania wskazują, iż stosowanie itrakonazolu w postaci doustnej oraz innych leków z grupy azoli tj. flukonazolu, worykonazolu (oba w postaci doustnej i dożylniej) w populacji dorosłych pacjentów po allo-HSCT nie jest znamienne statystycznie związane z częstszym występowaniem AKI.

Głównym ograniczeniem analizy jest fakt, iż odnaleziono wyłącznie jedną publikację odnoszącą się do bezpieczeństwa itrakonazolu, ponadto włączone badanie cechowało się niską wiarygodnością z uwagi na jego retrospektywny charakter. Należy przy tym zauważyć, że w poprzednich przeglądach Agencji odnaleziono dowody z najwyższego poziomu wiarygodności tj. przeglądy systematyczne z metaanalizą, których wyniki wskazywały na skuteczność itrakonazolu w zakresie zapobiegania inwazyjnym zakażeniom grzybiczym u pacjentów poddawanych przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych.

4. Źródła

Badania pierwotne

Wada 2023 Wada, Fumiya, et al. "Impact of Antimicrobial Drug-Drug Interactions on Acute Kidney Injury after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation." *Transplantation and Cellular Therapy* 29.10 (2023): 634-e1. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2666636723014215> (data dostępu: 09.12.2024 r.)

Rekomendacje kliniczne

NCCN 2024 wersja 3 NCCN Guidelines Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections Version 3.2024 – September 23, 2024 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/infections.pdf (data dostępu: 13.12.2024 r.)

Pozostałe publikacje

ChPL Itrax Charakterystyka Produktu Leczniczego Itrax (data ostatniej aktualizacji przez URPL: 03.2022 r.) <https://rejestrzy.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> (data dostępu: 09.12.2024 r.)

ChPL Orungal Charakterystyka Produktu Leczniczego Orungal (data ostatniej aktualizacji przez URPL: 12.06.2024 r.) <https://rejestrzy.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> (data dostępu: 09.12.2024 r.)

ChPL Trioxal Charakterystyka Produktu Leczniczego Trioxal (data ostatniej aktualizacji przez URPL: bd.) <https://rejestrzy.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> (data dostępu: 09.12.2024 r.)

5. Załączniki

5.1. Wykaz refundowanych technologii medycznych

Tabela 4. Produkty lecznicze zawierające itraconazol refundowany w ocenianym wskazaniu (źródło: Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 września 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2024 r.)

Nazwa postać i dawka leku	Opak.	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	PO	WDŚ
110.1, Leki przeciwgrzybicze do stosowania doustnego - pochodne triazolu - stałe postacie farmaceutyczne									
Itrax, kaps. twarde, 100 mg	28 szt.	05909990858262	63,66	67,48	79,29	79,29	zakażenia grzybicze u pacjentów po przeszczepie szpiku – profilaktyka	50%	39,65
Itrax, kaps. twarde, 100 mg	4 szt.	05909990858255	9,09	9,64	13,22	12,31	zakażenia grzybicze u pacjentów po przeszczepie szpiku – profilaktyka	50%	7,07
Orungal, kaps., 100 mg	28 szt.	05909990004331	45,90	48,65	60,46	60,46	zakażenia grzybicze u pacjentów po przeszczepie szpiku – profilaktyka	50%	30,23
Orungal, kaps., 100 mg	4 szt.	05909990004317	8,64	9,18	12,76	12,31	zakażenia grzybicze u pacjentów po przeszczepie szpiku – profilaktyka	50%	6,61
Trioxal, kaps., 100 mg	28 szt.	05909991053826	69,65	73,83	85,64	85,64	zakażenia grzybicze u pacjentów po przeszczepie szpiku – profilaktyka	50%	42,82
Trioxal, kaps., 100 mg	4 szt.	05909991053819	10,79	11,44	15,02	12,31	zakażenia grzybicze u pacjentów po przeszczepie szpiku – profilaktyka	50%	8,87

Skróty: CD – cena detaliczna, CHB – cena hurtowa brutto, fiol. – fiolka, GTIN – Globalny Numer Jednostki Handlowej (ang. Global Trade Item Number), PO – poziom odpłatności, UCZ – rządowa cena zbytu; WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, WLF – wysokość limitu finansowania

5.2. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 5. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via Pubmed (data aktualizacji wyszukiwania: 06.12.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	"Hematopoietic"[Title/Abstract]	121 646
2	"stem"[Title/Abstract]	494 855
3	"cell"[Title/Abstract]	4 295 217
4	"transplantation"[Title/Abstract]	437 367
5	"Hematopoietic"[Title/Abstract] AND "stem"[Title/Abstract] AND "cell"[Title/Abstract] AND "transplantation"[Title/Abstract]	37 213
6	"hematopoietic stem cell transplantation"[MeSH Terms]	60 955
7	("Hematopoietic"[Title/Abstract] AND "stem"[Title/Abstract] AND "cell"[Title/Abstract] AND "transplantation"[Title/Abstract]) OR "hematopoietic stem cell transplantation"[MeSH Terms]	75 144
8	"bone"[Title/Abstract]	858 340
9	"marrow"[Title/Abstract]	276 064
10	"transplantation"[Title/Abstract] AND "bone"[Title/Abstract] AND "marrow"[Title/Abstract]	51 690

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
11	"bone marrow transplantation"[MeSH Terms]	45 955
12	("transplantation"[Title/Abstract] AND "bone"[Title/Abstract] AND "marrow"[Title/Abstract]) OR "bone marrow transplantation"[MeSH Terms]	73 138
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]) AND ("itraconazole"[MeSH Terms] OR "bone marrow transplantation"[MeSH Terms])	133 268
14	"itraconazole"[MeSH Terms]	6 696
15	"itraconazol*"[Title/Abstract] OR "Sporanox"[Title/Abstract] OR "Orungal"[Title/Abstract]	11 084
16	"itraconazole"[MeSH Terms] OR "itraconazol*"[Title/Abstract] OR "Sporanox"[Title/Abstract] OR "Orungal"[Title/Abstract]	12 461
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]))	268
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 ("english"[Language] OR "polish"[Language])) AND (english[Filter] OR polish[Filter])	239
19	((("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 ("english"[Language] OR "polish"[Language]) AND ("english"[Language] OR "polish"[Language]) AND 2022/02/21:2024/12/06[Date - Publication]) AND (english[Filter] OR polish[Filter])	11

Tabela 6. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data aktualizacji wyszukiwania: 06.12.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	hematopoietic.ab,kw,ti.	193133
2	stem.ab,kw,ti.	680174
3	cell.ab,kw,ti.	5415136
4	transplantation.ab,kw,ti.	644564
5	1 and 2 and 3 and 4	66288
6	exp hematopoietic stem cell transplantation/	96644
7	bone.ab,kw,ti.	1140054
8	marrow.ab,kw,ti.	414342
9	4 and 7 and 8	81120
10	exp bone marrow transplantation/	73246
11	5 or 6 or 9 or 10	205971
12	(itraconazol* or Sporanox or Sporaz or Orungal).ab,kw,ti.	15948
13	exp itraconazole/	37432
14	12 or 13	38726
15	11 and 14	1797
16	limit 15 to (english or polish)	1718
17	limit 16 to yr="2022 -Current"	173

Tabela 7. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data aktualizacji wyszukiwania: 06.12.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(hematopoietic):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	8134
#2	(stem):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	20785
#3	(cell):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	177558
#4	(transplantation):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	48587
#5	#1 and #2 and #3 and #4	5818
#6	MeSH descriptor: [Hematopoietic Stem Cell Transplantation] explode all trees	2572
#7	(bone):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	72423
#8	(marrow):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	18151
#9	#4 and #7 and #8	6091
#10	MeSH descriptor: [Bone Marrow Transplantation] explode all trees	1696
#11	#5 or #6 or #9 or #10	10593
#12	(itraconazole):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1298
#13	(Sporanox):ti,ab,kw	30
#14	(Sporaz):ti,ab,kw	0
#15	(Orungal):ti,ab,kw	1
#16	MeSH descriptor: [Itraconazole] explode all trees	675
#17	#12 or #13 or #14 or #15 or #16	1300
#18	#11 and #17	55
#19	#11 and #17 with Publication Year from 2022 to 2024, with Cochrane Library publication date Between Feb 2022 and Dec 2024, in Trials	0