



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezysie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Opinia Rady Przejrzystości

nr 149/2016 z dnia 16 maja 2016 roku

w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną itraconazolum, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego

*Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną itraconazolum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, zgodnie z poniższą tabelą:*

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, Zawartość opakowania, kod EAN	Wskazanie
itraconazolum	Ipozumax, kaps. twarde, 100 mg, 4 szt., 5909991183882	zakażenia grzybicze u pacjentów po przeszczepie szpiku – profilaktyka
	Ipozumax, kaps. twarde, 100 mg, 28 szt., 5909991183899	
	Itragen, kaps. twarde, 100 mg, 28 szt., 5909990617463	
	Itrax, kaps. twarde, 100 mg, 4 szt., 5909990858255	
	Itrax, kaps. twarde, 100 mg, 28 szt., 5909990858262	
	Itrokast, kaps. Twarde, 100 mg, 28 szt., 5909991140533	
	Orungal, kaps., 100 mg, 4 szt. (1 blist.po 4 szt.), 5909990004317	
	Orungal, kaps., 100 mg, 28 szt. (7 blist.po 4 szt.), 5909990004331	
	Trioxal, kaps., 100 mg, 28 szt. (4 blist.po 7 szt.), 5909991053826	

### Uzasadnienie

*Intrakonazol należy do grupy przeciwgrzybiczych leków azolowych III generacji. Mechanizm działania: zaburzenie biosyntezy ergosterolu, który jest podstawowym składnikiem błony komórkowej grzyba. Nastęstwem tego są zmiany w przepuszczalności błony komórkowej, ograniczenie aktywności enzymów komórkowych i ograniczenie syntezy chityny. W wyniku tego dochodzi do zahamowania wzrostu i zniszczenia grzyba. Wskazania zarejestrowane itrakonazolu dotyczą leczenia powierzchownych i układowych zakażeń grzybiczych: kandydozy (pochwy, przewodu pokarmowego, przewlekłej kandydozy błon śluzowych i skóry, a także układowej), dermatofitozy skóry gładkiej, łupieżu pstrego, parakokcydiodiomikozy, kokcydiodiomikozy,*



histoplazmozy, chromomikozy, blastomikozy, sporotrychozy, aspergilozy, keratomikozy, kryptokokozy, mycetoma, grzybicy skóry. Stosowany jest jako lek osłonowy przy długotrwałej antybiotykoterapii przy zapaleniu sierdza (Podlewski 2009).

W ramach aktualizacji poprzedniego opracowania odnaleziono jedną dodatkową rekomendację dotyczącą zastosowania profilaktyki zakażeń grzybiczych u pacjentów po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych, Colombo Brazylia 2013 .W tej rekomendacji alternatywa dla flukonazolu stanowiła mikafungina, jednakże jej stosowanie było ograniczone przez konieczność dostępu żylnego i wysoki koszt stosowania (BI – siła rekomendacji). Doustny roztwór itrakonazolu również wykazywał skuteczność w profilaktyce inwazyjnej kandydozy, jednakże jego stosowanie jest ograniczone z uwagi na często występujące działania niepożądane ze strony układu pokarmowego (CI - siła rekomendacji).

Worikonazol stanowił alternatywę dla flukonazolu w przypadku pacjentów, u których konieczne jest stosowanie profilaktyki zakażeń grzybami z grupy nitkowych (BI – siła rekomendacji). Ryzyko wystąpienia inwazyjnej kandydozy jest niższe u pacjentów poddawanych autologicznemu przeszczepieniu komórek krwiotwórczych. Nie zaleca się rutynowej profilaktyki u tych pacjentów (CIII). Wytyczne te wskazywały, iż itrakonazol wykazał skuteczność w profilaktyce zakażeń grzybiczych jednakże stosowanie jest ograniczone z uwagi na często występujące działania niepożądane ze strony układu pokarmowego.

Odnaleziono przegląd systematyczny literatury wraz z metaanalizą danych Ziakas 2014 oceniający skuteczność profilaktyki przeciwgrzybiczej u pacjentów po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych. Przegląd obejmował 20 badań randomizowanych, do których włączono 4823 pacjentów (w 7 badaniach stosowano itrakonazol), porównywano ze sobą następujące interwencje: flukonazol, itrakonazol, mikafungina, worykonazol, posakonazol. Statystycznie istotną różnicę wyników na korzyść itrakonazolu uzyskano jedynie dla porównania flukonazol vs. itrakonazol w ocenie punktu końcowego wystąpienie inwazyjnej aspergilozy. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami w ocenie pozostałych punktów końcowych.

Jeden z ekspertów w swojej opinii podkreślił, iż jedyne zalecenie dla stosowania itrakonazolu w transplantologii komórek w oparciu o zasady EBM to profilaktyka zakażeń grzybiczych lekiem w postaci doustnej u chorych po uzyskaniu wszczepienia, u których występują objawy GvHD pod warunkiem monitorowania stężenia leku, które to w Polsce jest niedostępne, stąd nie znalazł uzasadnienia dla jego refundacji ze środków publicznych. W piśmiennictwie m. in. (Ther Drug Monit.2013 Feb 35(1);133-136) podkreśla się wagę oraz znaczenie monitorowania stężenia itrakonazolu we krwi, które powinno być utrzymywane powyżej minimalnego stężenia docelowego

500ng/ml, minimalne stężenie docelowe nie zostało określone. W innej publikacji podkreśla się m. in. (*Antimicrob Agents Chemother Jan. 2009 vol 53 no 1.24-34*), że itrakonazol jest metabolizowany przede wszystkim z udziałem izoenzymu 3A4 cytochromu P450 i dlatego preparaty hamujące aktywność tego izoenzymu (erytromycyna, klarytromycyna, rytonawir, indynawir) mogą zwiększać stężenie itrakonazolu we krwi i jego biodostępność. Leki zwiększające aktywność izoenzymu 3A4 cytochromu P450 (takie jak ryfampicyna, ryfabutyna, deksametazon, fenytoina, karbamazepina, fenobarbital, izoniazyd, newirapina, ziele dziurawca) mogą znacznie zmniejszać stężenie i skuteczność działania itrakonazolu, a itrakonazol wpływa na zwiększenie stężenia tych leków we krwi i nasilenie ich działania. Stąd także zalecono monitorowanie stężenia w surowicy krwi, jak pozostałych leków z grupy azoli. Podkreślono także, że w chwili obecnej istnieje ograniczona liczba wyspecjalizowanych laboratoriów klinicznych w Stanach Zjednoczonych i w Europie, które wykonują to oznaczenie, a wartość leku w podanym wskazaniu jest bezsprzeczna.

Podsumowując – wprawdzie brak jest wysokiej jakości badań klinicznych z aktywnymi komparatorami lub placebo, ale potwierdzone rekomendacjami i opiniami ekspertów doświadczenie kliniczne wskazuje, że jest to lek przynoszący korzyści w profilaktyce zakażeń grzybiczych u pacjentów po przeszczepie szpiku. Należy dążyć do możliwości monitorowania poziomu leku podczas jego podawania w omawianej grupie pacjentów. Tym samym Rada Przejrzystości podtrzymuje stanowisko dotyczące powyższej technologii wyrażone w opinii nr 122/2014 z 05 maja 2014 r. opinii nr 329/2013 z 2 grudnia 2014 r. oraz opinii nr 110/2012 z 18 czerwca 2012 r pod warunkiem ich stosowania w oparciu o aktualne dowody naukowe oraz wytyczne i dyrektywy międzynarodowych organizacji medycznych i towarzystw naukowych. Brak jest nowych lub dodatkowych dowodów naukowych, które mogłyby w zasadniczy sposób wpłynąć na opinię Rady w tym zakresie.

#### Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia, zawarte w piśmie PLA.4600.306.2016.1.ISU z dnia 06.05.2016r., dotyczyło wydania opinii Rady Przejrzystości w sprawie wydania z urzędu decyzji o objęci refundacją leków przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania lub sposobu podawania odmiennych niż w Charakterystyce Produktu Leczniczego w zakresie leków i wskazań wymienionych w tabeli poniżej.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania, kod EAN	Wskazanie
acidum mycophenolicum	Myfortic, tabl. dojel., 180 mg, 120 szt. (12 blist. po 10 szt.), 5909990219797	stan po przeszczepie kończyny, rogowki, tkanek lub komórek
	Myfortic, tabl. dojel., 360 mg, 120 szt. (12 blist. po 10 szt.), 5909990219209	
azathioprinum	Azathioprine VIS, tabl., 50 mg, 50 szt. (1 stoik po 50 szt.), 5909990232819	
	Azathioprine VIS, tabl., 50 mg, 30 szt. (1 stoik po 30 szt.), 5909990232826	
	Imuran, tabl. powl., 50 mg, 100 szt. (4 blist. po 25 szt.),	

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania, kod EAN	Wskazanie
	5909990277810	
ciclosporinum	Cyclaid, kaps. miękkie, 100 mg, 50 kaps., 5909990787463	<ul style="list-style-type: none"> <li>- aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego;</li> <li>- białaczka z dużych granulanych limfocytów T;</li> <li>- wybiórcza aplazja układu czerwono krwinkowego;</li> <li>- zespół aktywacji makrofagów;</li> <li>- zespół hemofagocytowy;</li> <li>- małopłytkowość oporna na leczenie;</li> <li>- zespół mielodysplastyczny – leczenie paliatywne;</li> <li>- stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek</li> </ul>
	Cyclaid, kaps. miękkie, 25 mg, 50 kaps., 5909990787289	
	Cyclaid, kaps. miękkie, 50 mg, 50 kaps., 5909990787357	
	Equoral, kaps. elastyczne, 100 mg, 50 szt. (5 blist.po 10 kaps.), 5909990946624	
	Equoral, roztwór doustny, 100 mg/ml, 50 ml, 5909990946716	
	Equoral, kaps. elastyczne, 25 mg, 50 szt. (5 blist.po 10 szt.), 5909990946426	
	Equoral, kaps. elastyczne, 50 mg, 50 szt. (5 blist.po 10 kaps.), 5909990946525	
	Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 10 mg, 60 szt., 5909990406111	
	Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 100 mg, 50 szt., 5909990336814	
	Sandimmun Neoral, roztwór doustny, 100 mg/ml, but. 50 ml, 5909990336913	
	Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 25 mg, 50 szt., 5909990336616	
	Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 50 mg, 50 szt., 5909990336715	
colistinum	Colistin TZF, liofilizat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, infuzji i inhalacji, 1000000 IU, 20 fioł, 5909990366514	<ul style="list-style-type: none"> <li>- zakażenia dolnych dróg oddechowych – profilaktyka u osób po przeszczepie płuc w przebiegu chorób innych niż mukowiscydoza;</li> <li>- zakażenia dolnych dróg oddechowych – leczenie wspomagające w skojarzeniu z antybiotykoterapią dożylną u osób po przeszczepie płuc w przebiegu chorób innych niż mukowiscydoza</li> </ul>
cyclophosphamidum	Endoxan, tabl. drażowane, 50 mg, 50 szt. (5 blist.po 10 szt.), 5909990240814	<ul style="list-style-type: none"> <li>- zespół hemofagocytowy</li> <li>- zespół POEMS;</li> <li>- małopłytkowość oporna na leczenie kortykosteroidami;</li> <li>- anemia hemolityczna oporna na leczenie kortykosteroidami;</li> </ul>
danazolium	Danazol Polfarmex, tabl., 200 mg, 100 szt. (1 poj.po 100 szt), 5909990925339	<ul style="list-style-type: none"> <li>- małopłytkowość autoimmunizacyjna oporna na leczenie;</li> <li>- zespół mielodysplastyczny</li> </ul>
everolimusum	Certican, tabl., 0,5 mg, 60 tabl., (6 blist.po 10 szt.) 5909990211357	stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek
	Certican tabletki, tabl., 0,25 mg, 60 szt. (6 blist.po 10 szt.), 5909990211654	
	Certican tabletki, tabl., 0,75 mg, 60 szt. (6 blist.po 10 szt.), 5909990211845	
itraconazolium	Ipozumax, kaps. twarde, 100 mg, 4 szt., 5909991183882	zakażenia grzybicze u pacjentów po przeszczepie szpiku – profilaktyka
	Ipozumax, kaps. twarde, 100 mg, 28 szt., 5909991183899	

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania, kod EAN	Wskazanie
	Itragen, kaps. twarde, 100 mg, 28 szt., 5909990617463	
	Itrax, kaps. twarde, 100 mg, 4 szt., 5909990858255	
	Itrax, kaps. twarde, 100 mg, 28 szt., 5909990858262	
	Itrokast, kaps. Twarde, 100 mg, 28 szt., 5909991140533	
	Orungal, kaps., 100 mg, 4 szt. (1 blist.po 4 szt.), 5909990004317	
	Orungal, kaps., 100 mg, 28 szt. (7 blist.po 4 szt.), 5909990004331	
	Trioxal, kaps., 100 mg, 28 szt. (4 blist.po 7 szt.), 5909991053826	
	Trioxal, kaps., 100 mg, 4 szt. (1 blist.po 4 szt.), 5909991053819	
sirolimusum	Rapamune, tabl. draż., 1 mg, 30 szt., 5909990985210	<ul style="list-style-type: none"> <li>- stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek;</li> <li>- stwardnienie guzowate;</li> <li>- limfangioleiomiomatoza;</li> <li>- nowotwór z epiteloidalnych komórek przynaczyniowych;</li> </ul>
	Rapamune, roztwór doustny, 1 mg/ml, 60 ml (but.+30 strzyk.), 5909990893645	
sulfamethoxazolum + trimethoprimum	Bactrim, syrop, 200+40 mg/5 ml, 1 but.po 100 ml, 5909990312610	<ul style="list-style-type: none"> <li>- zakażenia u pacjentów po przeszczepie szpiku – profilaktyka;</li> <li>- zakażenie Pneumocystis jirovecii u pacjentów z niedoborami odporności – profilaktyka;</li> </ul>
	Biseptol, zawiesina doustna, 200+40 mg/5 ml, 1 but.po 100 ml, 5909990117819	
	Biseptol 120, tabl., 100+20 mg, 20 szt. (1 blist.po 20 szt.), 5909990117529	
	Biseptol 480, tabl., 400+80 mg, 20 szt. (1 blist.po 20 szt.), 5909990117611	
	Biseptol 480, tabl., 400+80 mg, 20 szt. (1 blist.po 20 szt.), 5909997231563	
	Biseptol 480, tabl., 400+80 mg, 20 szt. (1 blist.po 20 szt.), 5909991192341	
	Biseptol 480, tabl., 400+80 mg, 20 szt. (1 blist.po 20 szt.), 5909991232092	
	Biseptol 960, tabl., 800+160 mg, 10 szt. (1 blist.po 10 szt.), 5909990117710	
tacrolimusum	Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 0,5 mg, 30 szt., 5909990051052	stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek;
	Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 1 mg, 30 szt., 5909990051076	
	Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 3 mg, 30 szt., 5909990699957	
	Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 5 mg, 30 szt., 5909990051137	
	Cidimus, kaps. twarde, 0,5 mg, 30 szt., 5909990783489	
	Cidimus, kaps. twarde, 1 mg, 30 szt., 5909990783571	
	Cidimus, kaps. twarde, 5 mg, 30 szt., 5909990783533	
	Envarsus, tabl. o przedł. uwalnianiu, 0,75 mg, 30 szt., 5909991192709	
	Envarsus, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1 mg, 30 szt., 5909991192730	
	Envarsus, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1 mg, 90 szt. 5909991192754	
	Envarsus, tabl. o przedł. uwalnianiu, 4 mg, 30 szt. 5909991192761	
	Prograf, kaps. twarde, 0,5 mg, 30 szt. (3 blist.po 10 szt.) 5909991148713	

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania, kod EAN	Wskazanie
	Prograf, kaps. twarde, 1 mg, 30 szt. (3 blist.po 10 szt.), 5909990447213	
	Prograf, kaps. twarde, 5 mg, 30 szt. (3 blist.po 10 szt.), 5909990447312	
	Tacni, kaps. twarde, 0,5 mg, 30 szt., 5909990821006	
	Tacni, kaps. twarde, 1 mg, 30 szt., 5909990821228	
	Tacni, kaps. twarde, 5 mg, 30 szt., 5909990821280	
	Taliximun, kaps. twarde, 0,5 mg, 30 szt., 5909990836857	
	Taliximun, kaps. twarde, 1 mg, 30 szt., 5909990836888	
	Taliximun, kaps. twarde, 5 mg, 30 szt., 5909990836949	
valganciclovirum	Ceglar, tabl. powl., 450 mg, 60 szt., 5909991207229	zakażenie wirusem cytomegalii u pacjentów poddawanych przeszczepom kończyny, rogówki, szpiku, tkanek lub komórek – profilaktyka po zakończeniu hospitalizacji związanej z transplantacją do 110 dni po przeszczepie;
	Valcyte, tabl. powl., 450 mg, 60 szt. (1 but.po 60 szt.), 5909990727407	zakażenie wirusem cytomegalii u pacjentów poddawanych przeszczepom kończyny, rogówki, szpiku, tkanek lub komórek - profilaktyka po zakończeniu hospitalizacji związanej z transplantacją do 110 dni po przeszczepie - w przypadku udokumentowanych przeciwwskazań do stosowania walgancyklowiru w stałej doustnej postaci farmaceutycznej
	Valcyte, proszek do sporządzania roztworu doustnego, 50 mg/ml, 1 but.po 12 g, 5902768001082	
vigabatrinum	Sabril, tabl. powl., 500 mg, 100 szt., 5909990312818	stany napadowe w przebiegu stwardnienia guzowatego – monoterapia
	Sabril, granulát do sporządzania roztworu doustnego, 500 mg, 50 sasz., 5909990832712	

.....  
Przewodniczący Rady Przejrzystości  
prof. Tomasz Pasierski

#### Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 581 z późn. zm.).

Wykorzystane źródła danych:

1. Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego, raport nr BOR.434.12.2016 „Itrakonazol w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych”. Data ukończenia maj 2016