



Itrakonazol

we wskazaniu:

zakażenia grzybicze u pacjentów po przeszczepieniu tkanek,
komórek lub szpiku - profilaktyka

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności finansowania leków
zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż
wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Nr: DRTM.415.1.2026

Data ukończenia: 13 sierpnia 2026 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902, z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2026 r., poz. 85), art. 35 ust. 4a - 4b oraz art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2026, poz. 253, z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902, z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2026 r., poz. 85) i, art. 35 ust. 4a - 4b i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2026, poz. 253, z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy)

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902, z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2026 r., poz. 85), art. 35 ust. 4a - 4b oraz art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2026, poz. 253, z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902, 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: osoba fizyczna

Wykaz wybranych skrótów

AEs	zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i>)
ADR	działanie niepożądane (ang. <i>adverse drug reaction</i>)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AZA	azatiopryna
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CR	całkowita odpowiedź
CUA	analiza kosztów-użyteczności
CUR	współczynnik kosztów-użyteczności
CYC	cyklofosfamid
FDA	Amerykańska Agencja Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
GKS	glikokortykosteroidy
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems version 10</i>)
ICN	inhibitory kalcyneuryny
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2026 poz. 612)
LN	nefropatia toczniowa (ang. <i>lupus nephritis</i>)
MCR	znaczna odpowiedź kliniczna (ang. <i>major clinical response</i>):
MMF	mykofenolan mofetylu
MPA	kwask mykofenolowy
MTX	metotreksat
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PLA	placebo
PR	częściowa odpowiedź
RTX	rytuksymab
SAE	poważne zdarzenia niepożądane (ang. <i>serious adverse event</i>)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. 2025 poz. 1461, z późn. zm.)
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2026 poz. 253, z późn. zm.)

Spis treści

1. Podstawowe Informacje o zleceniu	5
2. Kluczowe informacje i wnioski	6
3. Przedmiot i historia zlecenia	7
4. Problem zdrowotny	8
4.1. Problem zdrowotny.....	8
4.2. Liczebność populacji objętej wskazaniem.....	10
5. Interwencja oceniania i alternatywne technologie medyczne	11
5.1. Charakterystyka wnioskowanych technologii.....	11
5.2. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii.....	12
5.3. Alternatywne technologie medyczne.....	12
6. Opinie ekspertów klinicznych	13
7. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dot. wnioskowanej technologii	14
8. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych	16
9. Wskazanie dowodów naukowych	17
9.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	17
9.2. Analiza publikacji włączonych do oceny klinicznej.....	17
9.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu	17
9.2.2. Wyniki badań włączonych do analizy	18
9.2.3. Analiza bezpieczeństwa	20
9.2.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	20
10. Analiza wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	23
10.1. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych ..	23
10.2. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	25
11. Źródła.....	26
12. Załączniki.....	27
Załącznik 1. Strategie wyszukiwania	27
Załącznik 2. Diagram selekcji badań PRISMA	28
Załącznik 3. Lista publikacji odrzuconych w ramach przeglądu pełnotekstowego	29

1. Podstawowe Informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT

20.07.2026 r.

Znak pisma zlecającego

PLR2.4504.188.2026.2.WM

Pełna nazwa ocenianego świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

- zmiana wskazania pozarejestacyjnego dla leków zawierających substancję czynną itraconazolum z:
„zakażenia grzybicze u pacjentów po przeszczepie szpiku–profilaktyka”
na:
„zakażenia grzybicze u pacjentów po przeszczepie **tkanek, komórek lub szpiku - profilaktyka**”.

Typ zlecenia:

art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz. U. 2025 poz. 1461, z późn. zm.) – do zadań Rady Przejrzystości należy wydawanie opinii w zakresie, o którym mowa w art. 40 przesłanki decyzji o objęciu refundacją leku niezbędnego dla ratowania życia i zdrowia w sytuacji szczególnej.

- ☒ zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- ☐ zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- ☐ zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- ☐ zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- ☐ zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Oceniana technologia medyczna:

- itraconazol we wskazaniu: zakażenia grzybicze u pacjentów po przeszczepie tkanek, komórek lub szpiku - profilaktyka

Zestawienie produktów leczniczych zawierających substancję itraconazol, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2026 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2026 r.

Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN	Podmiot odpowiedzialny
Itrax, kaps. twarde, 100 mg	28 szt.	05909990858262	Aristo Pharma Sp. z o.o.
Itrax, kaps. twarde, 100 mg	4 szt.	05909990858255	
Orungal, kaps., 100 mg	28 szt.	05909990004331	Janssen-Cilag
Orungal, kaps., 100 mg	4 szt.	05909990004317	
Trioxal, kaps., 100 mg	28 szt.	05909991053826	Polpharma
Trioxal, kaps., 100 mg	4 szt.	05909991053819	

Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione w zleceniu):

- zakażenia grzybicze u pacjentów po przeszczepie tkanek, komórek lub szpiku – profilaktyka.

2. Kluczowe informacje i wnioski

Podstawowe informacje

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r., o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. 2025, poz. 1461, z późn. zm.), pismem znak PLR2.4504.188.2026.2.WM (data wpływu do AOTMiT 20.07.2026 r.) Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące przygotowania materiałów analitycznych, zgodnych z wytycznymi HTA, dotyczących zmiany wskazania pozarejestacyjnego dla leków zawierających substancję czynną itrakonazol: z „zakażenia grzybicze u pacjentów po przeszczepie szpiku–profilaktyka” na „zakażenia grzybicze u pacjentów po przeszczepie tkanek, komórek lub szpiku–profilaktyka”.

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację raportu w zakresie refundowanego wskazania pozarejestacyjnego (szpik) oraz analizę *de novo* we wskazaniu wynikającym ze zlecenia (tkanki, komórki).

Zgodnie z wytycznymi alternatywne technologie medyczne stanowią: amfoterycyna B oraz inne pochodne triazoli: flukonazol, worykonazol, posakonazol.

Analiza kliniczna

Do analizy klinicznej włączono dwa przeglądy systematyczne z metaanalizą sieciową, obejmujące ocenę substancji przeciwgrzybiczych stosowanych w populacji chorych po transplantacji wątroby: Liu 2022 oraz Evans 2014.

Stosowanie profilaktyki przeciwgrzybiczej wiązało się z niższą częstością występowania inwazyjnych zakażeń grzybiczych (OR=0,37 (95%CI: 0,19; 0,72) i niższą śmiertelnością związaną z zakażeniem grzybiczym (OR=0,32, 95%CI: 0,10- 0,83). Ponadto, zgodnie z wynikami metaanalizy istotnie lepsze od placebo w zapobieganiu inwazyjnej chorobie grzybiczej były amfoterycyna B oraz flukonazol. Nie stwierdzono IS różnic między ww. lekami a itrakonazolem (Evans 2014).

W przeglądzie Liu 2022 wykazano, że profilaktyka przeciwgrzybicza istotnie zmniejszała ryzyko inwazyjnych zakażeń grzybiczych względem placebo (RR = 0,30; 95% CI: 0,18; 0,52). Efekt był istotny statystycznie dla inwazyjnej kandydozy (RR = 0,22; 95% CI: 0,10;0,47), natomiast dla inwazyjnej aspergilozy nie osiągnął istotności statystycznej (RR = 0,63; 95% CI: 0,18;2,18).

W przeglądzie Evans 2014 nie wykazano istotnych statystycznie różnic w częstości zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia (OR = 1,11; 95% CI: 0,48;2,55). W opracowaniu Liu 2022 nie przeprowadzono oceny bezpieczeństwa.

Analiza wpływu na budżet płatnika

Koszt inkrementalny w horyzoncie 2 lat oszacowano na ok. 121 tys. zł w wariancie obejmującym wyłącznie biorców płuca (130-150 pacjentów) oraz na ok. 179 tys. zł w wariancie rozszerzonym o biorców innych narządów (150-250 pacjentów).

3. Przedmiot i historia zlecenia

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r., o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. 2025, poz. 1461, z późn. zm.), pismem znak PLR2.4504.188.2026.2.WM (data wpływu do AOTMiT 20.07.2026 r.) Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące przygotowania materiałów analitycznych, zgodnych z wytycznymi HTA, dotyczących **zmiany wskazania pozarejestacyjnego dla leków zawierających substancję czynną itrakonazol z „zakażenia grzybicze u pacjentów po przeszczepie szpiku–profilaktyka” na „zakażenia grzybicze u pacjentów po przeszczepie tkanek, komórek lub szpiku–profilaktyka”**.

4. Problem zdrowotny

4.1. Problem zdrowotny

Definicja problemu zdrowotnego

Przeszczepienie tkanek, komórek lub szpiku - profilaktyka zakażeń grzybiczych

Zgodnie z definicjami przedstawionymi w ustawie z dnia 1 lipca 2005 r. o pobieraniu, przechowywaniu i przeszczepianiu komórek, tkanek i narządów (tj. Dz. U. 2023 poz. 1185):

Przeszczepienie (transplantacja) to proces mający na celu przywrócenie niektórych funkcji ciała ludzkiego przez przeniesienie komórki, tkanki lub narządu od dawcy do ciała biorcy.

Narząd to wyodrębniona i istotna część organizmu ludzkiego, zbudowana z różnych tkanek, zdolna do utrzymywania swojej struktury, ukrwienia i możliwości pełnienia autonomicznych funkcji fizjologicznych; przez narząd rozumie się również część narządu, jeżeli może być ona wykorzystana w organizmie ludzkim w tym samym celu co cały narząd.

Tkanka to każdy element składowy organizmu ludzkiego utworzony przez komórki.

Komórka oznacza pojedynczą komórkę lub grupę komórek niepowiązanych ze sobą substancją międzykomórkową.

Zgodnie z ww. definicjami przyjęto, że analiza dotyczy także transplantacji narządów – co wynika również z opinii Konsultanta Krajowego przedłożonej do zlecenia Ministerstwa Zdrowia (profilaktyka zakażeń po przeszczepieniu płuc).

Typy przeszczepów:

- autogeniczne – polegają na przeniesieniu własnej tkanki lub narządu biorcy z jednego miejsca na drugie np. przeszczep skóry;
- allogeniczne – polegają na przeniesieniu tkanki lub narządu między osobnikami różniącymi się genetycznie, ale w obrębie tego samego gatunku (np. człowiek → człowiek);
- ksenogeniczne – przeszczepy międzygatunkowe (np. świnia → człowiek);
- izogeniczne – polegają na przeniesieniu tkanki między osobnikami identycznymi genetycznie np. pomiędzy bliźniętami jednojajowymi.

Głównym problemem przy przeszczepach allogenicznych (wewnątrz tego samego gatunku) jest reakcja odrzucania przeszczepu, ze względu na reakcję immunologiczną. Wymaga to stosowania leczenia immunosupresyjnego. Leczenie takie podwyższa jednakże ryzyko wystąpienia infekcji oportunistycznych (tj. u chorych o obniżonej odporności), co związane jest z prowadzeniem odpowiedniej profilaktyki i leczenia takich infekcji.

Źródło: AOTM-RK-434-7/2013

Wśród patogenów grzybiczych najczęściej raportuje się zakażenia szczepami:

- Candida
- Aspergillus
- Pneumocystis (w tym *Pneumocystis jirovecii*)
- Cryptococcus
- Mucormycosis (pleśniawki)

Wpływ na ryzyko wystąpienia zakażenia mają: czynniki kliniczne i biologiczne u danego pacjenta, stosowane leczenie immunosupresyjne, warunki środowiskowe a także możliwość transmisji zakażenia od dawcy. Do grup pacjentów wysokiego ryzyka wystąpienia IFI zalicza się chorych:

- po allogenicznym przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych od dawcy niespokrewnionego lub nie w pełni zgodnego;
- z chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi;

- po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych i intensywnym kondycjonowaniu;
- po allogenicznym przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych i opóźnioną regeneracją hematopoezy;
- po intensywnym leczeniu z powodu ostrej białaczki szpikowej, zespołu mielodysplastycznego, ostrej białaczki limfoblastycznej z neutropenią $< 0,1\text{--}0,2 \text{ } \times \text{ } \text{G/l}$ trwającą > 21 dni;
- neutropenia $< 0,2 \text{ } \times \text{ } \text{G/l}$ i leczenie glikokortykosteroidami w dawce $> 30 \text{ mg/d.}$;
- po leczeniu wysokimi dawkami cytarabiny;
- przebyte zakażenie grzybami pleśniowymi w poprzednim okresie neutropenii;
- kolonizacja drożdżakami;
- po leczeniu lekami uszkadzającym śluzówkę przewodu pokarmowego.

Źródło: Biliński 2008

Diagnostyka

Obraz kliniczny układowych zakażeń grzybiczych jest mało charakterystyczny, podobny do zakażeń o etiologii wirusowej lub bakteryjnej. Dlatego też w każdym przypadku prawdopodobnej infekcji grzybiczej istnieje konieczność przeprowadzenia dodatkowych badań w celu ustalenia czynnika etiologicznego, a następnie lekowrażliwości oraz monitorowania skuteczności leczenia. U chorych w stanie immunosupresji rozpoznanie zakażeń przysparza zwykle dużo trudności. Przebieg kliniczny jest skąpoobjawowy, w fazie początkowej często ograniczony tylko do gorączki, możliwości przeprowadzenia badań diagnostycznych ze względu na ciężki stan kliniczny i hematologiczny są ograniczone, a wyniki te stów laboratoryjnych fałszywie ujemne.

Do najczęstszych objawów klinicznych zakażenia należy gorączka. Utrzymywanie się stanów gorączkowych u chorego z neutropenią, długotrwale leczonego antybiotykami, powinno nasuwać podejrzenie grzybicy. W około 10% przypadków zakażenia grzybicze przebiegają bez gorączki, a u około 10% chorych rozwija się wstrząs septyczny. Objawy ze strony zajętego narządu nie są specyficzne. W przypadkach aspergilozy płucnej częstym wczesnym objawem jest oprócz gorączki suchy kaszel, bóle opłucnowe, krwioplucie. Przy podejrzeniu zakażenia grzybiczego pomocne są badania obrazowe klatki piersiowej, w tym RTG płuc oraz tomografia komputerowa. Najczulszą metodą wśród badań obrazowych jest tomografia komputerowa o wysokiej rozdzielczości, która wykazuje obecność zmian mięszowych typowych dla grzybicy, mimo prawidłowego obrazu radiologicznego u około 50% badanych.

W diagnostyce zakażeń grzybiczych stosuje się badania mikroskopowe, metody mikrobiologiczne, serologiczne (wykrywanie antygenów i przeciwciał) oraz metody genetyczne. Materiał do badań mikologicznych powinno się pobierać w zależności od objawów klinicznych i lokalizacji zakażenia. W większości grzybic inwazyjnych należy pobrać do badania krew, płwocinę, mocz, wymazy z odpowiednich okolic ciała, wycinki tkanek, popłuczyny pęcherzykowo-oskrzelikowe, płyn mózgowo-rdzeniowy lub inny materiał. Próbkę do badań należy pobierać w jałowych warunkach, aby nie dopuścić do przypadkowej kontaminacji materiału. U chorych ze znacznego stopnia małopłytkowością pobranie właściwego materiału do badania często nie jest możliwe.

Źródło: Biliński 2008

Leczenie

Ze względu na wysoką częstość inwazyjnych zakażeń grzybiczych stosowane są różne strategie terapeutyczne:

- leczenie profilaktyczne – w populacji bezobjawowej z grupy wysokiego ryzyka;
- leczenie empiryczne – u chorych z klinicznymi objawami niewykluczającymi zakażenia grzybiczego (u chorych gorączkujących mimo antybiotykoterapii w stanie immunosupresji, przede wszystkim z neutropenią z innymi objawami zakażenia lub bez nich, bez udowodnionej etiologii grzybiczej);
- leczenie wyprzedzające – u chorych z klinicznymi objawami i/lub wynikami badań dodatkowych sugerującymi obecność zakażenia grzybiczego, w tym tomografii komputerowej, obecności antygenów grzybiczych w surowicy lub w badaniach PCR;
- leczenie celowane – ukierunkowane na konkretne zakażenie.

Epidemiologia i rokowanie

Układowe zakażenia grzybicze wśród chorych po transplantacji narządów występują stosunkowo często – u ok. 1 na 10 pacjentów poddanych przeszczepowi narządu łitego. Stanowią one równocześnie jedno z najgroźniejszych powikłań prowadzących do zgonów i utraty transplantu – roczne ryzyko zgonu szacuje

się na 27%-48% chorych, natomiast, ryzyko utratę narządu u 15-25% chorych w zależności od charakterystyki pacjenta, przeszczepianego organu, rodzaju zakażenia.

Źródło: Hosseini-Mohaddam 2020

W Polsce, zgodnie z danymi raportowanymi przez Poltransplant, liczba przeszczepień narządów, tkanek i komórek systematycznie rośnie – w roku 2020 biorcami narządów litych zostało 1 236 chorych, natomiast w roku 2025 – 2 254 chorych. W przypadku transplantacji komórek krwiotwórczych w 2024 roku przeprowadzono 1 233 auto-HSCT, 864 allo-HSCT. W roku 2025 przeprowadzono 1 694 transplantacji tkanek oka.¹

Źródło: Poltransplant 2025

4.2. Liczebność populacji objętej wskazaniem

Przekazane wraz ze zleceniem MZ dane dotyczące liczby chorych w populacji polskiej wskazane przez eksperta klinicznego (prof. dr hab. n. med. Michał Grąt) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Dane epidemiologiczne przedstawione w stanowisku ekspertów klinicznych

Populacja	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Liczba pacjentów, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu refundacją
prof. dr hab. n. med. Michał Grąt – Konsultant Krajowy w dziedzinie transplantologii klinicznej			
Liczba chorych z przeszczepieniem narządów litych	2300-2400	bd	bd
Biorcy przeszczepu płuc	130-150	bd	bd
Biorcy przeszczepu innych narządów wysokiego ryzyka	20-100	bd	bd

W ramach opinii wskazano, że populację docelową będą stanowić głównie pacjenci poddawani transplantacji płuc i biorcy innych transplantacji obarczonych dużym ryzykiem zakażeń grzybiczych.

¹ <https://poltransplant.org.pl/statystyka-2026/statystyka-2025/> [dostęp: 23.07.2026 t.]

5. Interwencja oceniania i alternatywne technologie medyczne

5.1. Charakterystyka wnioskowanych technologii

Obecnie ze środków publicznych w Polsce refundowane są trzy leki zawierające itraconazol.

Tabela 2. Charakterystyka refundowanych produktów leczniczych zawierających substancję czynną itraconazol na przykładzie produktu leczniczego Itrax

Kod ATC; grupa farmakoterapeutyczna	Leki przeciwgrzybicze do stosowania ogólnego, pochodne triazolu kod ATC: J02AC02
Substancja czynna	itraconazol
Droga podania	Podanie doustne
Wskazania zarejestrowane	Itrax w postaci kapsułek jest wskazany w leczeniu następujących zakażeń: • zakażenia narządów płciowych: • grzybica pochwy i sromu; • zakażenia skóry, błony śluzowej lub oczu: • grzybica skóry, • łupież psty, • kandydoza jamy ustnej, • grzybicze zakażenie rogówki; • grzybice paznokci, wywołane przez dermatofity i (lub) drożdżaki; • grzybice układowe: • aspergiloza układowa i kandydoza układowa, • kryptokokoza (w tym kryptokokowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych): u pacjentów z kryptokokoza i osłabioną odpornością oraz u wszystkich pacjentów z kryptokokoza ośrodkowego układu nerwowego itraconazol jest wskazany tylko wtedy, gdy leczenie pierwszego rzutu jest nieskuteczne, • histoplazmoza, • blastomikoza, • sporotrychoza, • parakokcydiodomikoza, • inne, rzadko występujące, układowe lub tropikalne zakażenia grzybicze.
Zakres wskazań objętych refundacją	• We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji • We wskazaniach pozarejestacyjnych: ○ zakażenia u pacjentów po przeszczepie szpiku – profilaktyka;
Wnioskowane wskazania	zakażenia u pacjentów po przeszczepie tkanek, komórek i szpiku – profilaktyka;
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Badania <i>in vitro</i> wykazały, że itraconazol zaburza syntezę ergosterolu w komórkach grzybów. Ergosterol jest składnikiem błony komórkowej grzybów, o podstawowym znaczeniu dla ich życia. Zaburzenie syntezy ergosterolu wywołuje ostatecznie działanie przeciwgrzybicze. Działanie farmakodynamiczne Itraconazol, pochodna triazolu, ma szeroki zakres działania. Punkty graniczne dla itraconazolu ustalono tylko wg CLSI dla <i>Candida spp.</i> z powierzchniowych zakażeń grzybiczych (CLSI M27-A2). Punkty graniczne CLSI wynoszą: wrażliwość $\leq 0,125$, wrażliwość zależna od dawki 0,25-0,5 i oporność ≥ 1 $\mu\text{g/ml}$. Nie ustalono interpretacyjnych punktów granicznych wg CLSI dla grzybów filamentowych. Punkty graniczne EUCAST dla itraconazolu ustalone dla: <i>Aspergillus flavus</i>, <i>A. fumigatus</i>, <i>A. nidulans</i> i <i>A. terreus</i> wynoszą: wrażliwość ≤ 1 mg/l, oporność > 2 mg/l. Nie ustalono jeszcze punktów granicznych EUCAST dla itraconazolu i <i>Candida spp.</i> Badania <i>in vitro</i> wykazały, że itraconazol zastosowany w stężeniach zwykle ≤ 1 $\mu\text{g/ml}$ hamuje wzrost wielu grzybów patogennych dla człowieka, w tym: <i>Candida spp.</i> (w tym <i>Candida albicans</i>, <i>Candida tropicalis</i>, <i>Candida parapsilosis</i> i <i>Candida dubliniensis</i>), <i>Aspergillus spp.</i>, <i>Blastomyces dermatitidis</i>, <i>Cladosporium spp.</i>, <i>Coccidioides immitis</i>, <i>Cryptococcus neoformans</i>, <i>Geotrichum spp.</i>, <i>Histoplasma spp.</i>, w tym <i>H. capsulatum</i>, <i>Paracoccidioides brasiliensis</i>, <i>Penicillium marneffei</i>, <i>Sporothrix schenckii</i> i <i>Trichosporon spp.</i> Itraconazol wykazywał także działanie <i>in vitro</i> przeciw <i>Epidermophyton floccosum</i>, <i>Fonsecaea spp.</i>, <i>Malassezia spp.</i>, <i>Microsporum spp.</i>, <i>Pseudallescheria boydii</i>, <i>Trichophyton spp.</i> oraz różne inne drożdżaki i grzyby. Spośród drożdżaków <i>Candida spp.</i> najmniej wrażliwe na działanie itraconazolu są <i>Candida krusei</i>, <i>Candida glabrata</i> i <i>Candida tropicalis</i>, przy czym niektóre z wyodrębnionych szczepów wykazują całkowitą oporność na działanie leku <i>in vitro</i>. Podstawowe grzyby, których wzrostu nie hamuje itraconazol, należą do następujących gatunków: <i>Zygomycetes</i> (np. <i>Rhizopus spp.</i>, <i>Rhizomucor spp.</i>, <i>Mucor spp.</i> oraz <i>Absidia spp.</i>), <i>Fusarium spp.</i>, <i>Scedosporium spp.</i> i <i>Scopulariopsis spp.</i> Oporność na azole rozwija się powoli i jest często wynikiem kilku mutacji genetycznych. Obserwowanymi mechanizmami są wzmożona ekspresja genu ERG11, który koduje enzym docelowy 14α-demetylazę, punktowe mutacje w ERG11 prowadzące do zmniejszenia docelowego powinowactwa i (lub) wzmożona ekspresja białka transportowego, co skutkuje zwiększeniem aktywnego wypływu z komórki. Oporność

	krzyżową pomiędzy azolami obserwowano w <i>Candida spp.</i> , chociaż oporność na jeden lek z grupy niekoniecznie świadczy o oporności na pozostałe azole. Stwierdzano oporne na itraconazol szczepy <i>Aspergillus fumigatus</i> .
Dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2 marca 2011 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 12 maja 2016 r.

Źródło: ChPL Itrax

5.2. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Tabela 3. Opinie Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Treść
Opinia Rady Przejrzystości nr 6/2025 z dnia 7 stycznia 2025 roku	Rada Przejrzystości uważa za zasadną kontynuację refundacji leków zawierających substancję czynną itraconazolum we wskazaniu: zakażenia grzybicze u pacjentów po przeszczepie szpiku – profilaktyka. <u>Główne argumenty decyzji</u> • Wcześniejsze pozytywne opinie Rady (2022, 2019, 2016, 2014, 2012). • Brak nowych dowodów naukowych i wytycznych towarzystw naukowych, które uzasadniałyby zmianę wcześniejszego stanowiska. • Niskie koszty leczenia i niewielki wpływ na budżet. • Ustalona pozycja leku w tym wskazaniu.
Opinia Rady Przejrzystości nr 31/2022 z dnia 28 lutego 2022 roku	Rada Przejrzystości uważa za zasadną kontynuację refundacji leków zawierających substancję czynną itraconazolum we wskazaniu pozarejestacyjnym: zakażenia grzybicze u pacjentów po przeszczepie szpiku – profilaktyka. <u>Uzasadnienie</u> (...) 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.
Opinia Rady Przejrzystości nr 116/2019 z dnia 15 kwietnia 2019 roku	Rada Przejrzystości uważa za zasadną dalszą refundację leków zawierających substancję czynną itraconazolum we wskazaniu pozarejestacyjnym: zakażenia grzybicze u pacjentów po przeszczepie szpiku – profilaktyka. <u>Uzasadnienie</u> (...) 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.
Opinia Rady Przejrzystości nr 149/2016 z dnia 16 maja 2016 roku	Rada Przejrzystości uznaje 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; we wskazaniu zakażenia grzybicze u pacjentów po przeszczepie szpiku – profilaktyka. <u>Uzasadnienie:</u> (...) 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 (...).
Opinia Rady Przejrzystości nr 122/2014 z dnia 5 maja 2014 r.	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, tj. zakażenia grzybicze u pacjentów po przeszczepie szpiku – profilaktyka. <u>Uzasadnienie:</u> (...) brak jest wysokiej jakości dowodów naukowych w tym, w szczególności, wyników randomizowanych badań klinicznych z aktywnymi komparatorami lub placebo, ale potwierdzone opiniami ekspertów doświadczenie kliniczne wskazuje na to, że jest to lek przynoszący korzyści w profilaktyce zakażeń grzybiczych u pacjentów po przeszczepie szpiku (...).

5.3. Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z wytycznymi (szczegóły rozdz. 7. niniejszego opracowania) alternatywne technologie medyczne stanowią: amfoterycyna B oraz inne pochodne triazoli: flukonazol, worykonazol, posakonazol.

6. Opinie ekspertów klinicznych

W ramach prac nad niniejszym opracowaniem wystąpiono o stanowisko do czterech ekspertów klinicznych. Do dnia zakończenia prac nie otrzymano opinii od ekspertów.

7. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dot. wnioskowanej technologii

W dniach 3.08.2026 oraz 10.08.2026 r. przeprowadzono wyszukiwania, w celu zidentyfikowania wytycznych praktyki klinicznej dot. profilaktyki przeciwgrzybiczej u pacjentów po przeszczepieniu tkanek, komórek lub szpiku, przeszukano następujące źródła:

- polskie: Polskie Towarzystwo Transplantacyjne (PTT, <https://p-t.org/zalecenia-ptt>)
- ogólnoeuropejskie: The European Society for Organ Transplantation (ESOT, <https://esot.org/esot-guidelines/>), European Conference on Infections in Leukemia (ECIL, <https://ecil-leukaemia.com/en/resources/resources-ecil>);
- inne: Infectious Diseases Society of America (IDSA, <https://www.idsociety.org/practice-guideline/all-practice-guidelines/>), American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD <https://www.aasld.org/practice-guidelines>) Pubmed (www.pubmed.gov), Google (www.google.pl).

Uwzględniono 3 dokumenty wytycznych klinicznych obejmujące zalecenia terapeutyczne w profilaktyce u pacjentów po przeszczepieniu tkanek, komórek lub szpiku (komórek krwiotwórczych): IDSA 2026 dotyczące profilaktyki inwazyjnej aspergilozy u pacjentów po transplantacji narządów litych, PTT 2025 o immunosupresji i profilaktyki przeciwgrzybiczej u chorych po transplantacji narządów unaczynionych oraz Gil 2020 dotyczące pacjentów po transplantacji komórek krwiotwórczych.

W wytycznych IDSA 2026 odniesiono się do profilaktyki inwazyjnej aspergilozy u chorych po transplantacji różnych narządów litych. Zgodnie z przedstawionym stanowiskiem nie zaleca się rutynowej profilaktyki inwazyjnej aspergilozy u chorych po transplantacji jakiegokolwiek organu, natomiast wskazuje się na zasadność stosowania profilaktyki w wybranych przypadkach (prewencja celowana), w szczególności u chorych z niską odpornością, a dobór leczenia powinien zależeć od potencjalnego profilu działań niepożądanych, interakcji z innymi lekami, akceptowalnością drogi podania, epidemiologią itp. W przypadku profilaktyki po transplantacji wątroby zalecono stosowanie triazoli nowszej generacji (worykonazol, posakonazol, isawukonazol).

W wytycznych PTT 2025 odnaleziono wyłącznie informacje o profilaktyce przeciwgrzybiczej u chorych po transplantacji serca. Zgodnie z przedstawionymi informacjami zasadne jest stosowanie profilaktyki przeciwko zakażeniom oportunistycznym (*Pneumocystis jirovecii*) z zastosowaniem kotrimoksazolu oraz w przypadku chorych wysokiego ryzyka zaleca się profilaktykę w zależności od typu przeszczepionego narządu – w przypadku płuc wskazano na możliwość stosowania itraconazolu w prewencji aspergilozy.

W wytycznych Gil 2020, które dotyczą pacjentów kwalifikujących się, ze względu na różne nowotwory, do transplantacji komórek krwiotwórczych, wskazano na niezasadność stosowania itraconazolu w prewencji przeciwgrzybiczej u chorych z ostrą białaczką, w fazie neutropenii po HSCT oraz w przypadku wystąpienia choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (GVHD). Jako główny argument wskazano niską biodostępność obecnego na rynku polskim itraconazolu w formie kapsułek w porównaniu do zawiesiny doustnej lub formy dożylnej.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli i schematach poniżej.

Tabela 4. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
IDSA 2026 (międzynarodowe) Konflikt interesów: Zadeklarowano możliwe konflikty interesów Źródło finansowania: nie zadeklarowano	Wytyczne dotyczą prewencji inwazyjnej aspergilozy w przypadku transplantacji różnych organów: <u>Przeszczepienie wątroby</u> 1. Nie zaleca się rutynowej profilaktyki przeciw szczepowi <i>Aspergillus</i> (rekomendacja warunkowa, niska wiarygodność dowodów) 2. W przypadku chorych wysokiego ryzyka inwazyjną aspergilozą zaleca się celowaną profilaktykę przeciw szczepowi <i>Aspergillus</i> (rekomendacja warunkowa, bardzo niska wiarygodność dowodów) 3. W przypadku chorych wymagających profilaktyki przeciwgrzybiczej zaleca się stosowanie echinokandyn lub triazoli nowszych generacji (worykonazol, posakonazol, isawukonazol) względem amfoterycyny B lub itraconazolu (rekomendacja warunkowa, bardzo niska wiarygodność dowodów) <u>Przeszczepienie nerki</u> Ze względu na niską częstość występowania inwazyjnej aspergilozy rutynowa profilaktyka przynosi ograniczone korzyści – dostępne dowody nie wspierają stosowania rutynowej profilaktyki u biorców nerki <u>Przeszczepienie trzustki</u> Ze względu na niską częstość występowania inwazyjnej aspergilozy rutynowa profilaktyka przynosi ograniczone korzyści – dostępne dowody nie wspierają stosowania rutynowej profilaktyki u biorców trzustki.

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych																														
	<u>Przeszczepienie płuca</u> 1. Nie przedstawiono rekomendacji za lub przeciw rutynowej profilaktyce przeciw szczepowi <i>Aspergillus</i> (luka w wiedzy). <i>Panel stwierdził, że potencjalne korzyści z uniwersalnej profilaktyki w porównaniu z brakiem profilaktyki przeciw <i>Aspergillus</i> pozostają niejasne. Istnieją poważne ryzyka błędu w istniejących badaniach, niezbadane źródła heterogeniczności między badaniami oraz poważne obawy dotyczące braku ich uogólnienia na obecną praktykę kliniczną. Potrzebne są dalsze badania, aby ocenić skuteczność i bezpieczeństwo środków przeciwgrzybiczych, szczególnie w odniesieniu do potencjalnych szkód, takich jak poważne zdarzenia niepożądane, interakcje lek-lek, koszty oraz wyzwania związane z zarządzaniem środkami przeciwdrobnoustrojowymi.</i> <i>Rola profilaktyki przeciwgrzybiczej w przeszczepach płuc pozostaje złożona z powodu braku wysokiej jakości dowodów wspierających standaryzowane podejście, co prowadzi do znacznej zmienności w praktyce.</i> 2. Nie przedstawiono rekomendacji za lub przeciw celowanej profilaktyce przeciw szczepowi <i>Aspergillus</i> (luka w wiedzy). 3. W przypadku rozważenia stosowania profilaktyki lub terapii wyprzedzającej przeciw szczepowi <i>Aspergillus</i> zaleca się dobór terapii na podstawie czynników prognostycznych – profilu działań niepożądanych, interakcji międzylekowych, drogi podania, kosztem terapii, dostępnością oraz uwarunkowaniami epidemiologicznymi (dobra praktyka). <u>Przeszczepienie serca</u> Ze względu na niską częstość występowania inwazyjnej aspergilozy rutynowa profilaktyka przynosi ograniczone korzyści – dostępne dowody nie wspierają stosowania rutynowej profilaktyki u biorców serca. Siła rekomendacji i jakość dowodów – zastosowano metodykę GRADE																														
PTT 2025 (Polskie Towarzystwo Transplantacyjne) (Polskie) Konflikt interesów: nie wskazano Źródło finansowania: nie zadeklarowano	Wytyczne odnoszą się do zasad immunosupresji u pacjentów po przeszczepieniu narządów unaczynionych. W części dotyczącej leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu serca wskazano na konieczność profilaktyki infekcji oportunistycznych (<i>Pneumocystis jirovecii</i>) – wskazano na zasadność stosowania sulfametoksazolu z trimetoprimem 3x w tygodniu przez pół roku do 2 lat. W przypadku pacjentów wysokiego ryzyka preferuje się leczenie profilaktyczne względem terapii wyprzedzającej i zasadność postępowania zgodnie z wytycznymi Singh 2000, - w dokumencie wskazano na możliwość leczenia profilaktycznego zakażenia szczepem <i>Aspergillus</i> z zastosowaniem itraconazolu (patrz poniżej) Table 3. Suggested approach to antifungal prophylaxis for organ transplant recipients. <table><tr><th>Type of transplant</th><th>Fungal pathogen targeted</th><th>High-risk characteristic(s)</th><th>Antifungal agent(s)</th><th>Suggested duration of prophylaxis</th></tr><tr><td>Liver</td><td><i>Aspergillus</i></td><td>Poor allograft function, particularly primary nonfunction of the allograft; pretransplantation fulminant hepatic failure; retransplantation; dialysis</td><td>Liposomal AmB</td><td>4 w</td></tr><tr><td>Liver</td><td><i>Candida</i></td><td>Repeated operation; higher intraoperative transfusion requirement; longer operation time; renal failure</td><td>Fluconazole</td><td>4 w</td></tr><tr><td>Lung</td><td><i>Aspergillus</i></td><td>Airway specimen cultures positive for <i>Aspergillus</i>, particularly for patients with rejection, increased immunosuppression, CMV infection, and obliterative bronchiolitis</td><td>Itraconazole ± aerosolized AmB</td><td>4–6 mo</td></tr><tr><td>Pancreas</td><td><i>Candida</i></td><td>Enteric drainage procedure; pancreas transplantation after kidney transplantation; preoperative peritoneal dialysis; pancreatitis after reperfusion; pancreatic retransplantation</td><td>Fluconazole</td><td>4 w</td></tr><tr><td>All organs</td><td><i>Coccidioides immitis</i>^a</td><td>History of coccidioidal pulmonary infection or reactive coccidioidal serology before transplantation</td><td>Triazole antifungals</td><td>Prolonged or perhaps indefinite</td></tr></table> NOTE. AmB, amphotericin B; CMV, cytomegalovirus; ±, with or without. ^a According to the recommendations of Hall et al. [63]. Dodatkowo, jako powszechną praktykę wskazano stosowanie neomycyny w profilaktyce infekcji grzybiczych. Siła rekomendacji i jakość dowodów: nie podano opisu	Type of transplant	Fungal pathogen targeted	High-risk characteristic(s)	Antifungal agent(s)	Suggested duration of prophylaxis	Liver	<i>Aspergillus</i>	Poor allograft function, particularly primary nonfunction of the allograft; pretransplantation fulminant hepatic failure; retransplantation; dialysis	Liposomal AmB	4 w	Liver	<i>Candida</i>	Repeated operation; higher intraoperative transfusion requirement; longer operation time; renal failure	Fluconazole	4 w	Lung	<i>Aspergillus</i>	Airway specimen cultures positive for <i>Aspergillus</i> , particularly for patients with rejection, increased immunosuppression, CMV infection, and obliterative bronchiolitis	Itraconazole ± aerosolized AmB	4–6 mo	Pancreas	<i>Candida</i>	Enteric drainage procedure; pancreas transplantation after kidney transplantation; preoperative peritoneal dialysis; pancreatitis after reperfusion; pancreatic retransplantation	Fluconazole	4 w	All organs	<i>Coccidioides immitis</i> ^a	History of coccidioidal pulmonary infection or reactive coccidioidal serology before transplantation	Triazole antifungals	Prolonged or perhaps indefinite
Type of transplant	Fungal pathogen targeted	High-risk characteristic(s)	Antifungal agent(s)	Suggested duration of prophylaxis																											
Liver	<i>Aspergillus</i>	Poor allograft function, particularly primary nonfunction of the allograft; pretransplantation fulminant hepatic failure; retransplantation; dialysis	Liposomal AmB	4 w																											
Liver	<i>Candida</i>	Repeated operation; higher intraoperative transfusion requirement; longer operation time; renal failure	Fluconazole	4 w																											
Lung	<i>Aspergillus</i>	Airway specimen cultures positive for <i>Aspergillus</i> , particularly for patients with rejection, increased immunosuppression, CMV infection, and obliterative bronchiolitis	Itraconazole ± aerosolized AmB	4–6 mo																											
Pancreas	<i>Candida</i>	Enteric drainage procedure; pancreas transplantation after kidney transplantation; preoperative peritoneal dialysis; pancreatitis after reperfusion; pancreatic retransplantation	Fluconazole	4 w																											
All organs	<i>Coccidioides immitis</i> ^a	History of coccidioidal pulmonary infection or reactive coccidioidal serology before transplantation	Triazole antifungals	Prolonged or perhaps indefinite																											
Gil 2020 (Polskie Towarzystwo Hematologii i Transfuzjologii, Polskie Towarzystwo Onkologii i Hematologii, Polska Grupa Leczenia Białaczek u Dorosłych) Konflikt interesów: Zadeklarowano możliwe konflikty interesów Źródło finansowania: brak finansowania	Wytyczne dotyczą postępowania u dorosłych i dzieci z nowotworami hematologicznymi lub wymagającymi transplantacji hematopoetycznych komórek krwiotwórczych. Grupy ryzyka pacjentów stratyfikowano następująco: - chorzy z wysokim ryzykiem inwazyjnej choroby grzybiczej: ALL, AML, SAA, MDS, CGD, SCID, allo-HSCT - chorzy z niskim ryzykiem inwazyjnej choroby grzybiczej: auto-HSCT, chorzy z innymi nowotworami wymagającymi stosowania chemioterapii W populacji dorosłych wskazano, iż itraconazol nie jest wskazany do stosowania w profilaktyce u pacjentów z ostrą białaczką, w fazie neutropenii po HSCT oraz w fazie rozwoju choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (D; 2). Jako powód wskazano niską biodostępność dostępnych w Polsce postaci w kapsułkach, w porównaniu z postacią zawiesiny doustnej lub postacią dożylną Siła rekomendacji i jakość dowodów: zgodnie z systemem ECIL-8: Siła rekomendacji: A – duża siła rekomendacji, B – umiarkowana siła rekomendacji, C – niska siła rekomendacji, D – zalecenie przeciwko stosowaniu, Jakość dowodów: 1 – dowody z co najmniej jednego poprawnie zaprojektowanego badania klinicznego, 2 – dowody z co najmniej jednego dobrze zaprojektowanego badania klinicznego, badania bez randomizacji, badania kohortowego lub kliniczno-kontrolnego lub z badań bez grupy kontrolnej z istotnymi rezultatami, 3 – opinie eksperckie																														

8. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W celu odnalezienia rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych zawierających itraconazol profilaktyce przeciwgrzybiczej u pacjentów po przeszczepieniu tkanek, komórek lub szpiku, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA i organizacji ochrony zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <https://awttc.nhs.wales/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>

Podczas wyszukiwania zastosowano słowa kluczowe: *itraconazol*, *itraconazole*.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania w dniu 10.08.2025 r. nie odnaleziono rekomendacji dotyczących finansowania itraconazolu w profilaktyce przeciwgrzybiczej u pacjentów po przeszczepieniu tkanek, komórek lub szpiku.

9. Wskazanie dowodów naukowych

9.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i praktycznej oraz bezpieczeństwa stosowania itrakonazolu we wnioskowanym wskazaniu, analitycy Agencji przeprowadzili w dniu 3.08.2026 r. wyszukiwanie w bazach medycznych: MEDLINE (via Pubmed), EMBASE (via Ovid) oraz CENTRAL (via Cochrane Library).

W przeglądzie zastosowano kryteria selekcji opisane zgodnie ze schematem PICOS przedstawionym w tabeli poniżej.

Tabela 5. Schemat PICOS

Domena	Kryterium włączenia	Kryterium wykluczenia
Populacja	Pacjenci z przeszczepem komórek, tkanek (w tym rogówki oka) oraz komórek krwiotwórczych (w tym szpiku) wymagający profilaktyki przeciwgrzybiczej	Inne niż określone w kryterium włączenia
Interwencja	itrakonazol	Inne niż określone w kryterium włączenia
Komparatory	Dowolny	Inne niż określone w kryterium włączenia
Punkty końcowe*	Związane z efektem klinicznym, tj: • Odpowiedź na leczenie • Przeżycie całkowite • Przeżycie wolne od zdarzeń (np. odrzucenie przeszczepu) • Ryzyko pozaplanowej hospitalizacji • Ocena jakości życia Ocena bezpieczeństwa, w tym SAE, AE prowadzących do zgonu.	Farmakokinetyka, farmakodynamika, lekooporność, epidemiologia
Typ badań	Dowody z najwyższego dostępnego poziomu klasyfikacji według wytycznych HTA.	Opisy przypadków i serie przypadków (mniej niż 10 osób), Przeglądy literatury Listy do redakcji Badania in vitro i na zwierzętach
Inne	Publikacje w języku polskim lub angielskim Publikacje pełnotekstowe (abstrakty włączane wyłącznie w sytuacji, kiedy zawierają dodatkowe wyniki w stosunku do publikacji pełnotekstowej) Publikacje dotyczące leczenia pacjentów pochodzenia europejskiego* Dla wskazania pacjenci z przeszczepem szpiku przegląd ograniczono do poprzedniej opinii RP (07.01.2025 r.)** Wyłącznie baza EMBASE – źródła opublikowane po roku 2015	Publikacje opublikowane w innych językach niż polski i lub angielski. Badanie opublikowane wyłącznie w postaci abstraktu / posteru
*dobór pacjentów pochodzenia europejskiego wynika z ograniczenia stosowania leku do populacji zbliżonej do polskiej i do warunków środowiskowych/sanitarnych, w tym występowania określonych szczepów grzybiczych ² . **przeglądu nie ograniczono do chorych z przeszczepieniem innych komórek krwiotwórczych		

Zastosowaną strategię wyszukiwania oraz schemat PRISMA przedstawiono w Rozdziale 12. niniejszego opracowania.

9.2. Analiza publikacji włączonych do oceny klinicznej

W wyniku przeprowadzonego przeglądu do analizy włączono dwa przeglądy systematyczne z metaanalizą sieciową obejmujące ocenę produktów przeciwgrzybiczych stosowanych w populacji chorych po transplantacji wątroby: Liu 2022 oraz Evans 2014

9.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę uwzględnionych przeglądów systematycznych.

² [Prospective multicentre study on azole resistance in Aspergillus isolates from surveillance cultures in haematological patients in Italy - ScienceDirect](#) [dostęp: 04.08.2026 r.]

Tabela 6. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy

Badanie	Metodyka
Liu 2022 Źródło finansowania: Sanming Project of Medicine in Shenzhen Konflikt interesów: Zadeklarowano brak konfliktu interesów	<u>Cel pracy</u> Ocena skuteczności względnej różnych produktów przeciwgrzybiczych u biorców wątroby w profilaktyce inwazyjnej grzybicy. <u>Strategia wyszukiwania</u> Wyszukiwanie przeprowadzono zgodnie z wytycznymi PRISMA a protokół został zarejestrowany w bazie PROSPERO. Przeszukiwano bazy MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library, clinical trials, China National Knowledge, Wan Fanf Fata. Wyszukiwanie aktualne na dzień 12.03.2014 r. <u>Kryteria włączenia</u> Randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną, w których porównano leki stosowane w profilaktyce przeciwgrzybiczej z placebo lub innym lekiem u biorców przeszczepu wątroby. <u>Kryteria wykluczenia</u> Badania bez randomizacji, badania na zwierzętach, abstrakty konferencyjne, publikacje niepełnotekstowe, recenzje, listy do redakcji oraz badania, w których leki przeciwgrzybicze były oceniane w leczeniu zakażeń/ <u>Ekstrakcja danych</u> Z publikacji pozyskiwano informacje o autorze, datę, rodzaj badania, kraj, dane demograficzne, czas trwania profilaktyki, , współczynniki IFI. <u>Metoda syntezy danych</u> Zastosowano metaanalizę klasyczną z efektami stałymi oraz metaanalizę sieciową wraz z rankingiem SUCRA dla punktów końcowych związanych z prewencją IFI. <u>Ocena jakości przeglądu</u> Umiarkowana
Evans 2014 Źródło finansowania: Nie wskazano Konflikt interesów: Zadeklarowano brak konfliktu interesów	<u>Cel pracy</u> Ocena skuteczności względnej różnych produktów przeciwgrzybiczych u biorców wątroby <u>Strategia wyszukiwania</u> Wyszukiwanie przeprowadzono zgodnie z wytycznymi PRISMA a protokół został zarejestrowany w bazie PROSPERO. Wyszukiwanie przeprowadzono w bazach MEDLINE (od 1948 r.), EMBASE (od 1984 r.), Cochrane Library oraz Centre for Evidence in Transplantation. Przeszukano również referencje oraz trwające badania na stronie clinicaltrials.gov. Nie ograniczono się do języka publikacji. Wyszukiwanie aktualne na dzień 12.03.2014 r. <u>Kryteria włączenia</u> Randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną, w których porównano leki stosowane w profilaktyce przeciwgrzybiczej z placebo lub innym lekiem u dorosłych biorców przeszczepu wątroby. <u>Kryteria wykluczenia</u> Badania uwzględniające populację pediatryczną, badania bez grupy kontrolnej, badania porównujące leczenie z zastosowaniem leków przeciwgrzybiczych. <u>Ekstrakcja danych</u> Z publikacji pozyskiwano dane demograficzne, jakościowe i wynikowe z najdłuższych dostępnych okresów obserwacji dla tego samego badania. Dane opublikowane w innych językach ekstrahował native speaker pod kontrolą zespołu badawczego Pierwszorzędownym PK analizy było udowodnione inwazyjne zakażenie grzybicze (IFI, ang. <i>invasive fungal infection</i>). Drugorzędowe PK (między innymi)– przeżycie całkowite, śmiertelność związana z infekcją grzybiczą, zdarzenia niepożądane, oporność na triazole. Ocenę jakości publikacji przeprowadzono z zastosowaniem m.in. skali Jadad oraz Risk of Bias <u>Metoda syntezy danych</u> W przypadku małej liczby porównań zastosowano analizę narracyjną. Dla PK z wystarczającymi dowodami przeprowadzono metaanalizę parami z zastosowaniem języka R i paczki „metamor”. Zastosowano model Random effect i korektę o brak zdarzeń. Zastosowano metodę metaanalizy sieciowej (MTC) <u>Ocena jakości przeglądu w skali AMSTAR 2</u> Umiarkowana

9.2.2. Wyniki badań włączonych do analizy

Opracowania wtórne

Evans 2014

Do przeglądu włączono 14 badań spełniających kryteria włączenia. Odnalezione publikacje charakteryzowały się wysokim ryzykiem błędu systematycznego ze względu na brak zaślepienia badaczy i pacjentów, a także brak informacji o metodach randomizacji.

Zgodnie z przeprowadzoną oceną, stosowanie profilaktyki przeciwgrzybiczej wiązało się z niższą częstością występowania inwazyjnych zakażeń grzybiczych (OR=0,37 (95%CI: 0,19; 0,72), niższą śmiertelnością związaną z zakażeniem grzybiczym (OR=0,32, 95%CI: 0,10- 0,83) natomiast nie ze śmiertelnością ogółem (OR = 0,87 (95%CI: 0,64; 1,39).

Zgodnie z przeprowadzoną metaanalizą istotnie lepsze od placebo w zapobieganiu inwazyjnej chorobie grzybiczej były amfoterycyna B oraz flukonazol. Nie stwierdzono IS różnic między ww. lekami a itrakonazolem.

Table 4: Matrix to show the relative effects of each treatment on the odds of invasive fungal infection (IFI) in a Bayesian mixed treatment comparison

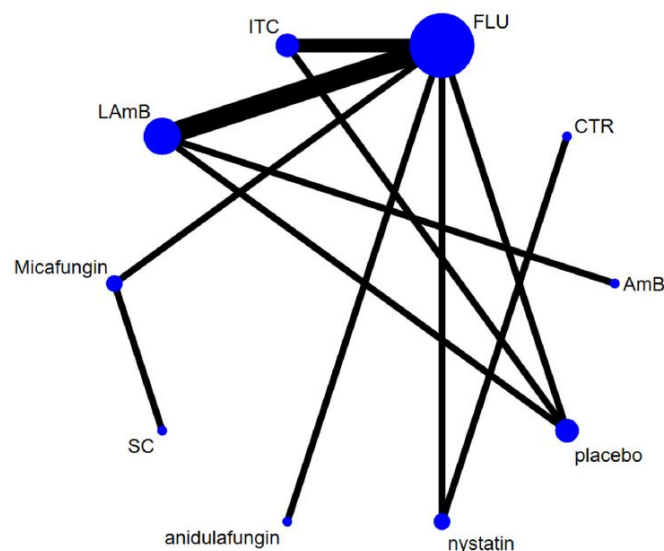
Amphotericin B	1.00 (0.32, 2.90)	0.60 (0.09, 4.15)	0.21 (0.05, 0.71)
1.00 (0.35, 3.08)	Fluconazole	0.61 (0.12, 3.02)	0.21 (0.06, 0.57)
1.67 (0.24, 11.40)	1.65 (0.33, 8.31)	Itraconazole	0.36 (0.04, 2.21)
4.70 (1.42, 20.01)	4.65 (1.75, 15.91)	2.80 (0.45, 22.27)	Placebo

All results are odds ratios (OR) with 95% credible intervals. The intersect on the matrix between any two treatments reveals the relative effects of those two treatments. For example, the top right cell describes the odds ratio for IFI with L-AmB (row) compared with placebo (column). Significant results ($p < 0.05$) are highlighted in bold.

Wnioski końcowe: Profilaktyka przeciwgrzybicza zmniejsza ryzyko wystąpienia IFI i zgonu. Zachęca się do dalszych badań nad nowymi produktami przeciwgrzybiczymi.

Liu 2022

Do przeglądu włączono 14 badań spełniających kryteria włączenia (łącznie 1853 pacjentów po przeszczepieniu wątroby).



Rysunek 1. Sieć badań włączonych do analizy (Liu 2022)

W 5 badaniach porównywano profilaktykę IFI względem placebo. Zgodnie z przedstawionymi danymi stosowanie profilaktyki wiązało się ze zmniejszeniem ryzyka wystąpienia IFI ($RR=0,30$ [95%CI: 0,18; 0,52]). Równocześnie wskazano, że technologie (w tym przypadku flukonazol i amfoterycyna B) działają odmiennie w zależności od szczepu – IS wyniki osiągnięto dla inwazyjnej kandydozy ($RR=0,22$ [95%CI: 0,10-0,47] natomiast dla inwazyjnej aspergilozy wyniki nie były istotne statystycznie ($RR=0,63$ [95%CI: 0,18; 2,18]). Stwierdzono IS różnice na korzyść itrakonazolu w porównaniu z placebo – dla pozostałych porównań nie było IS różnic.

TABLE 2 Matrix to show the relative effects of each prophylaxis on the odds of IFI

FLU	0.81 (0.21, 3.11)	0.61 (0.08, 4.42)	1.12 (0.04, 28.17)	0.82 (0.23, 2.94)	2.10 (0.27, 16.51)	2.10 (0.07, 59.92)	4.70 (1.22, 18.10)	1.08 (0.04, 75.75)	0.76 (0.07, 7.96)
1.24 (0.32, 4.78)	ITC	0.75 (0.07, 8.30)	1.38 (0.04, 45.77)	1.01 (0.17, 5.94)	2.60 (0.22, 30.59)	2.60 (0.07, 96.44)	5.82 (1.10, 30.71)	2.23 (0.04, 118.84)	0.94 (0.07, 13.28)
1.65 (0.23, 12.08)	1.33 (0.12, 14.76)	Anidulafungin	1.85 (0.04, 81.79)	1.35 (0.13, 14.39)	3.47 (0.20, 60.89)	3.47 (0.07, 170.88)	7.76 (0.70, 85.84)	2.97 (0.04, 205.53)	1.25 (0.06, 27.25)
0.89 (0.04, 22.56)	0.72 (0.02, 23.88)	0.54 (0.01, 23.99)	Micafungin	0.73 (0.02, 23.56)	1.88 (0.04, 86.52)	1.88 (0.02, 196.97)	4.20 (0.13, 138.87)	1.61 (0.24, 10.66)	0.68 (0.01, 36.78)
1.22 (0.34, 4.40)	0.99 (0.17, 5.79)	0.74 (0.07, 7.89)	1.37 (0.04, 44.02)	LAmB	2.57 (0.23, 29.10)	2.57 (0.07, 92.83)	5.74 (1.29, 25.58)	2.20 (0.04, 114.66)	0.93 (0.13, 6.65)
0.48 (0.06, 3.74)	0.38 (0.03, 4.52)	0.29 (0.02, 5.06)	0.53 (0.01, 24.51)	0.39 (0.03, 4.41)	Nystatin	1.00 (0.07, 14.04)	2.24 (0.19, 26.29)	0.86 (0.01, 61.34)	0.36 (0.02, 8.24)
0.48 (0.02, 13.59)	0.38 (0.01, 14.25)	0.29 (0.01, 14.20)	0.53 (0.01, 55.80)	0.39 (0.01, 14.08)	1.00 (0.07, 14.04)	CTR	2.24 (0.06, 82.91)	0.86 (0.01, 129.99)	0.36 (0.01, 21.66)
0.21 (0.06, 0.82)	0.17 (0.03, 0.91)	0.13 (0.01, 1.43)	0.24 (0.01, 7.86)	0.17 (0.04, 0.77)	0.45 (0.04, 5.25)	0.45 (0.01, 16.56)	Placebo	0.38 (0.01, 20.41)	0.16 (0.01, 1.91)
0.56 (0.01, 23.38)	0.45 (0.01, 23.90)	0.34 (0.00, 23.34)	0.62 (0.09, 4.11)	0.45 (0.01, 23.67)	1.17 (0.02, 83.49)	1.77 (0.01, 176.91)	2.61 (0.05, 139.05)	SC	0.42 (0.01, 34.92)
1.32 (0.13, 13.82)	1.06 (0.08, 15.02)	0.80 (0.04, 17.33)	1.47 (0.03, 79.77)	1.08 (0.15, 7.73)	2.77 (0.12, 63.06)	2.77 (0.05, 165.78)	6.19 (0.52, 73.33)	2.37 (0.03, 196.43)	AmB

Note: All results are odds ratios (OR) with 95% CI. The intersect on the matrix between any two prophylaxis represents the relative effects of two prophylaxis.

Abbreviations: AmB, amphotericin; CTR, clotrimazole; FLU, fluconazole; ITC, itraconazole; LAmB, liposomal amphotericin B; SC, standard care (fluconazole, liposomal amphotericin B or caspofungin). Bold values indicates fluconazole, itraconazole and LAmB were significantly superior to placebo in preventing IFI in LTRs.

Rysunek 2. Porównania parami poszczególnych produktów przeciwgrzybiczych (Liu 2022)

Wartości pogrubione oznaczają IS różnice między daną parą. Czerwoną ramką oznaczono itrakonazol.

Wnioski końcowe: Przegląd potwierdził zasadność stosowania profilaktyki przeciwgrzybiczej u pacjentów po transplantacji wątroby. Flukonazol jest pierwszym lekiem z wyboru, który powinien być stosowany w prewencji IFI u biorców wątroby.

9.2.3. Analiza bezpieczeństwa

Opracowania wtórne

Evans 2014

Nie stwierdzono IS różnic w zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania stosowania leku (OR=1,11; 95%CI: 0,48; 2,55).

Liu 2022

Nie przeprowadzono analizy bezpieczeństwa.

9.2.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Informacje o bezpieczeństwie na podstawie ChPL

Według ChPL Itrax w podwójnie ślepych, kontrolowanym badaniu klinicznym, obejmującym 2 104 pacjentów leczonych itrakonazolem w przebiegu grzybic skóry lub paznokci, najczęściej występujące działania niepożądane dotyczyły: żołądka i jelit, skóry i wątroby.

Wpływ na serce

W badaniu z udziałem zdrowych ochotników, którzy przyjmowali itrakonazol w postaci dożylniej, obserwowano przemijające, bezobjawowe zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory. Zaburzenia te ustępowały przed podaniem następnego wlewu dożylnego. Nie wiadomo, czy opisywane zjawisko ma znaczenie kliniczne w odniesieniu do postaci doustnych leku.

Wykazano, że itrakonazol ma działanie inotropowe ujemne. Opisywano przypadki zastoinowej niewydolności serca w związku z jego stosowaniem. W doniesieniach spontanicznych niewydolność serca była stwierdzana częściej po podaniu dawki dobowej 400 mg niż po zastosowaniu innych, mniejszych dawek dobowych, co świadczy o tym, że ryzyko wystąpienia niewydolności serca może zwiększać się wraz z dawką dobową itrakonazolu.

Produktu Itrax nie należy stosować u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca lub zastoinową niewydolnością serca w wywiadzie, o ile spodziewane korzyści wyraźnie nie przeważają nad ryzykiem. Określając, indywidualnie dla każdego pacjenta, stosunek korzyści do ryzyka, należy wziąć pod uwagę takie czynniki, jak: nasilenie choroby stanowiącej wskazanie do stosowania leku, schemat dawkowania (tj. całkowita dawka dobową) oraz wystąpienie poszczególnych czynników ryzyka rozwoju zastoinowej niewydolności serca. Do tych czynników ryzyka należą choroby serca, takie jak choroba niedokrwienna serca, wady zastawkowe, poważne choroby płuc, takie jak przewlekła obturacyjna choroba płuc, a także niewydolność nerek i inne choroby, w przebiegu których występują obrzęki. Pacjentów zagrożonych rozwojem zastoinowej niewydolności serca należy poinformować o jej objawach podmiotowych i przedmiotowych. Leczenie tych pacjentów należy prowadzić ostrożnie. Podczas leczenia należy obserwować szczególnie wnikliwie, czy nie występują u pacjentów objawy podmiotowe i przedmiotowe zastoinowej niewydolności serca. W razie wystąpienia tego typu objawów należy przerwać stosowanie produktu Itrax.

Leki z grupy antagonistów wapnia mogą mieć działanie inotropowe ujemne, które może się sumować z inotropowo-ujemnym działaniem itrakonazolu. Ponadto itrakonazol może hamować metabolizm tych leków. Z tych powodów należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania itrakonazolu i antagonistów wapnia, gdyż zwiększa się ryzyko wystąpienia zastoinowej niewydolności serca.

Możliwe interakcje z innymi lekami

Itrakonazol wykazuje klinicznie ważne interakcje z innymi lekami.

Zmniejszona kwaśność soku żołądkowego

Wchłanianie itrakonazolu po podaniu doustnym jest słabsze w przypadku zmniejszonej kwaśności soku żołądkowego. Pacjenci przyjmujący leki zobojętniające (np. wodorotlenek glinu) powinni stosować je co najmniej 2 godziny po podaniu produktu Itrax. Pacjentom z achlorhydrią, występującą u niektórych pacjentów z AIDS oraz u pacjentów przyjmujących leki zmniejszające wydzielanie kwasu solnego (np. antagoniści receptora H₂, inhibitory pompy protonowej), zaleca się podawanie produktu Itrax kapsułki z napojami typu „cola”.

Stosowanie u dzieci

Dane kliniczne dotyczące stosowania produktu Itrax w postaci kapsułek u dzieci są ograniczone.

Produktu Itrax w postaci kapsułek nie należy stosować u dzieci, o ile możliwe korzyści nie przeważają potencjalnego ryzyka.

Wpływ produktu na czynność wątroby

Podczas leczenia produktem Itrax bardzo rzadko zaobserwowano występowanie ciężkiej hepatotoksyczności, w tym przypadków ostrej niewydolności wątroby zakończonych zgonem. Większość z tych przypadków miało miejsce u pacjentów z istniejącą wcześniej chorobą wątroby, leczonych z powodu grzybic układowych, mających inne poważne obciążenia zdrowotne i (lub) przyjmujących inne leki hepatotoksyczne. U niektórych z tych pacjentów nie występowały oczywiste czynniki ryzyka choroby wątroby. Niektóre z tych przypadków wystąpiły w ciągu pierwszego miesiąca leczenia, w tym kilka w ciągu pierwszego tygodnia. U pacjentów leczonych produktem Itrax należy rozważyć monitorowanie czynności wątroby. Pacjentów należy poinformować, by niezwłocznie powiadomili lekarza, jeśli wystąpią u nich objawy świadczące o zapaleniu wątroby, takie jak: brak łaknienia, nudności, wymioty, uczucie zmęczenia, ból brzucha lub ciemna barwa moczu. U pacjentów zgłaszających takie objawy należy natychmiast przerwać stosowanie produktu Itrax oraz przeprowadzić ocenę czynności wątroby. U pacjentów, u których stwierdza się podwyższoną aktywność enzymów wątrobowych, czynną chorobę wątroby, a także u pacjentów, u których po zastosowaniu innych leków występowały objawy toksycznego działania na wątrobę, nie należy rozpoczynać stosowania produktu Itrax, chyba że spodziewane korzyści z leczenia przeważają nad ryzykiem uszkodzenia wątroby. W przypadkach tych konieczne jest kontrolowanie aktywności enzymów wątrobowych.

Pacjenci z niewydolnością wątroby

Dostępne są ograniczone dane dotyczące doustnego stosowania itrakonazolu u pacjentów z niewydolnością wątroby. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu w tej grupie pacjentów.

Pacjenci z niewydolnością nerek

Dostępne są ograniczone dane dotyczące doustnego stosowania itrakonazolu u pacjentów z niewydolnością nerek. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu w tej grupie pacjentów.

Pacjenci z osłabioną odpornością

U niektórych pacjentów z osłabioną odpornością (np. pacjenci z neutropenią, AIDS, po przeszczepach narządów), biodostępność itrakonazolu podawanego doustnie może być zmniejszona.

Pacjenci z grzybicą układową stanowiącą bezpośrednie zagrożenie życia

Z powodu swoich właściwości farmakokinetycznych, produkt Itrax w postaci kapsułek nie jest zalecany do rozpoczynania leczenia bezpośrednio zagrażających życiu grzybic układowych.

Pacjenci z AIDS

Jeśli u pacjenta z AIDS, leczonego z powodu grzybic układu, takiej jak sporotrychoza, blastomikoza, histoplazmoza lub kryptokokoza (postać z zajęciem opon mózgowo-rdzeniowych lub bez), istnieje ryzyko nawrotu zakażenia, należy rozważyć pozostawienie leczenia podtrzymującego.

Nadwrażliwość krzyżowa

Nie ma danych dotyczących występowania nadwrażliwości krzyżowej na itrakonazol i inne leki przeciwgrzybicze z grupy azoli. Należy zachować ostrożność przepisując produkt Itrax kapsułki pacjentom wykazującym nadwrażliwość na inne związki z grupy azoli.

Neuropatia

Leczenie produktem Itrax w postaci kapsułek należy przerwać, jeśli wystąpią objawy neuropatii, którą można wiązać z przyjmowaniem leku.

Ciąża

Produktu Itrax nie należy stosować w czasie ciąży, z wyjątkiem przypadków zagrożenia życia, w których możliwa korzyść dla matki przewyższa potencjalne ryzyko uszkodzenia płodu. Dostępne są jedynie ograniczone dane dotyczące stosowania produktu Itrax w czasie ciąży. Po wprowadzeniu leku do obrotu odnotowano przypadki wystąpienia wad wrodzonych. Obejmowały one deformacje w obrębie szkieletu, dróg moczowo-płciowych, układu sercowo-naczyniowego i narządu wzroku, jak również aberracje chromosomalne i złożone wady rozwojowe. Związek przyczynowy pomiędzy wystąpieniem wad, a stosowaniem produktu Itrax nie został ustalony. Dane epidemiologiczne, dotyczące stosowania produktu Itrax w trakcie pierwszego trymestru ciąży, głównie u pacjentek stosujących go krótkotrwale z powodu grzybic pochwy i sromu, nie wykazały zwiększonego ryzyka wystąpienia deformacji u płodu w porównaniu z grupą kontrolną nie otrzymującą żadnych leków o działaniu teratogennym.

Karmienie piersią

Bardzo niewielka ilość itrakonazolu przenika do mleka matki. Podczas karmienia piersią należy rozważyć oczekiwane korzyści ze stosowania produktu Itrax w stosunku do potencjalnego ryzyka. W przypadku jakichkolwiek wątpliwości pacjentka nie powinna karmić piersią.

10. Analiza wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

10.1. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Aktualny stan finansowania produktów leczniczych zawierających itrakonazol przedstawiono w rozdziale 10.2.

W ramach analizy wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców, w pierwszej kolejności określono wielkość populacji docelowej – przyjęto dane przekazane wraz ze zleceniem Ministra Zdrowia.

Założenia

- Analizę przeprowadzono w dwuletnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ);
- Liczebność chorych wymagających profilaktyki przeciwgrzybiczej z zastosowaniem itrakonazolu określono na podstawie opinii Konsultanta Krajowego w dziedzinie transplantologii klinicznej załączonej do zlecenia; Przyjęto, że liczba chorych w pierwszym roku będzie wynosiła 70% chorych ze wskazaniem do profilaktyki, a w roku 2 – 100%
- W analizie uwzględniono wyłącznie koszt ocenianej technologii na podstawie aktualnego Obwieszczenia MZ, z uwzględnieniem 50% odpłatności. W oszacowaniach przyjęto wyłącznie opakowania zawierające 28 szt. kapsulek.
- Dawkowanie przyjęto na podstawie wytycznych IDSA u pacjentów podlegających terapii immunosupresyjnej – 200 mg raz dziennie³.
- Założono równy udział stosowanych technologii w refundacji.
- Średni czas trwania terapii określono na 6 miesięcy (180 dni)

Populacja

W poniższych tabelach przedstawiono dane o liczbie chorych poddawanych profilaktyce potransplantacyjnej z zastosowaniem itrakonazolu.

Tabela 7. Liczba pacjentów z profilaktyką przeciwgrzybiczą w związku z transplantacją narządu

Rok	2027	2028
Liczba pacjentów, n – wariant wyłącznie płuco	130	150
Pacjentolat terapii– wariant wyłącznie płuco	45,5	75
Liczba pacjentów, n – wariant z innymi narządami	150	250
Pacjentolat terapii– wariant z innymi narządami	52,5	125

Koszt terapii jednego pacjenta

Poniżej przedstawiono koszt profilaktyki przeciwgrzybiczej jednego pacjenta.

Tabela 8. Zestawienie kosztów terapii– perspektywa NFZ (opracowanie Agencji)

Wyszczególnienie	Średni koszt za 1 mg	Zużycie dzienne [mg]	Czas trwania terapii (średnia) [dni]	Przeciętny koszt terapii 1 pacjenta
Profilaktyka przeciwgrzybicza	0,01380119 PLN	200	180	496,84 PLN

Ograniczeniem przeprowadzonej powyżej analizy jest brak uwzględnienia ewentualnych kosztów powikłań zdarzeń niepożądanych stosowania poszczególnych terapii, w tym długoterminowych.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki inkrementalne wprowadzenia refundacji itrakonazolu w analizowanej populacji.

Tabela 9. Zestawienie kosztów w horyzoncie analizy – perspektywa NFZ [w PLN]

Wyszczególnienie	Rok 1	Rok 2
Wariant wyłącznie płuco		
Koszt profilaktyki itrakonazolem	45 840,65	75 561,52

³ <https://www.drugs.com/dosage/itraconazole.html#:~:text=100-mg%20Capsules:%201> [dostęp: 12.08.2026]

Wariant z innymi narządami		
Koszt profilaktyki itrakonazolem	52 893,06	125 935,86

Zgodnie z wyżej przedstawionymi oszacowaniami, koszt inkrementalny wynikający ze zgody na refundację itrakonazolu u chorych kwalifikujących się do transplantacji narządów w perspektywie 2-letniej wyniesie o ok. 121 tys. PLN w przypadku płuca, a w przypadku szerszego zakresu wskazań – 179 tys. PLN.

Komentarz analityczny

Przedstawiona analiza wpływu na budżet została opracowana na podstawie danych pochodzących z Obwieszczenia Ministra przeglądu literatury oraz opinii eksperta.

Zgodnie z przedstawionymi wynikami, wprowadzenie zmiany stanowiącej przedmiot wniosku spowoduje wzrost kosztów zakupu substancji czynnych ponoszonych przez płatnika (NFZ) w wysokości uzależnionej od populacji, która będzie mogła korzystać z ocenianej technologii. Różnice oszacowano na ok. 100 tys. PLN w horyzoncie 2-letnim.

10.2. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 17.06.2026 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrowia z 2026, poz. 46), aktualnie leki zawierające itrakonazol są refundowane w ramach grupy limitowej 110.1, Leki przeciwgrzybicze do stosowania doustnego - pochodne triazolu - stałe postacie farmaceutyczne w poniższych wskazaniach:

- we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji;
- we wskazaniach pozarejestacyjnych – zakażenia grzybicze u pacjentów po przeszczepie szpiku – profilaktyka.

W poniższej tabeli przedstawiono ceny oraz inne warunki refundacji ocenianych technologii lekowych.

Tabela 10. Technologie medyczne refundowane w ramach ocenianego programu lekowego oraz wskazania terapeutyczne zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 17 czerwca 2026 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2026 r.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Opakowanie	Kod EAN	CZN [PLN]	UCZ [PLN]	CHB (PLN)	CD (PLN)	WLF [PLN]	PO [PLN]	WDŚ [PLN]
Itraconazolum	Itrax, kaps. twarde, 100 mg	28 szt.	05909990858262	57,00	61,56	65,25	77,16	76,46	50%	38,93
	Itrax, kaps. twarde, 100 mg	4 szt.	05909990858255	8,00	8,64	9,18	12,86	10,92		7,40
	Orungal, kaps., 100 mg	28 szt.	05909990004331	42,50	45,90	48,65	60,56	60,56		30,28
	Orungal, kaps., 100 mg	4 szt.	05909990004317	8,00	8,64	9,18	12,86	10,92		7,40
	Trioxal, kaps., 100 mg	28 szt.	05909991053826	63,80	68,90	73,04	84,95	76,46		46,72
	Trioxal, kaps., 100 mg	4 szt.	05909991053819	9,40	10,15	10,76	14,44	10,92		8,98

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

11. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Liu 2022** Liu Y, Lan C, Qin S, Qin Z, Zhang Z, Zhang P, Cao W. Efficacy of anti-fungal agents for invasive fungal infection prophylaxis in liver transplant recipients: A network meta-analysis. *Mycoses*. 2022;65:906-17
- Evans 2014** Evans JDW, Morris PJ, Knight SR. Antifungal Prophylaxis in Liver Transplantation: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *American Journal of Transplantation*. 2014;14:2765-2776

Wytyczne kliniczne

- AASLD 2026** Sharma P, Izzy M, Ggabil MS, Serper M, Clark VC, et al. AASLD AST Practice Guideline on adult liver transplantation: Diagnosis and post-transplant management of non-graft-related complications. *Liver Transplantation*. 2026;32:1157-93
- IDSA 2026** IDSA 2026 Clinical Practice Guideline Update on the Prevention of Invasive Aspergillosis in Adult Solid Organ Transplant Recipients <https://www.idsociety.org/practice-guideline/2026-idsa-clinical-practice-guidelines-on-prevention-of-invasive-aspergillosis-in-adult-solid-organ-transplant-recipients/> [dostęp: 11.08.2026]
- Gil 2020** Gil L, Kałwak K, Piekarska A, Góra-Tybor J, Wierzbowska A, 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 Haematologica Polonica*. 2020;51(2):60-72
- PTT 2025** Bączkowska T, Boratyńska M, Chelmoński A, Cizek M, Dębska-Ślizień A, et al. Zalecenia leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu narządów unaczynionych 2024. Fundacja Zjednoczeni dla Transplantacji, Warszawa 2025. ISBN: 978-83-935426-1-1. <https://p-t-t.org/arttykul/zalecenia-leczenia-immunosupresyjnego-po-przeszczepieniu-narzadow-unaczynionych-2024> [dostęp: 12.08.2026]

Pozostałe publikacje

- | | | |
|---------------------|--|--|
| ChPL Itrax | Charakterystyka Produktu Leczniczego Itrax | https://rejestrzy.ezdrowie.gov.pl/medicinal-products/24460/characteristic [dostęp: 12.08.2026] |
| ChPL Orungal | Charakterystyka Produktu Leczniczego Orungal | https://rejestrzy.ezdrowie.gov.pl/medicinal-products/4990/characteristic [dostęp: 12.08.2026] |
| ChPL Trioxal | Charakterystyka Produktu Leczniczego Trioxal | https://rejestrzy.ezdrowie.gov.pl/medicinal-products/12252/characteristic [dostęp: 12.08.2026] |
- Hosseini-Mohaddam 2020** Hosseini-Mohaddam SM, Ouédraogo A, Naylor KL, Bota SE, Husain S, Nash DM, Paterson JM. Incidence and outcomes of invasive fungal infection among solid organ transplant recipients: A population-based cohort study. *Transplant Infectious Disease*. 2020;22(2):e13250
- Biliński 2008** Biliński P, Seferyńska I, Warzocha K. Diagnostyka i leczenie układowych zakażeń grzybiczych w onkohematologii. *Onkol. Prak. Klin.* 2008; 4: 15–24

12. Załączniki

Załącznik 1. Strategie wyszukiwania

Tabela 11. Strategia wyszukiwania badań w bazie Pubmed, data wyszukiwania: 3.08.2026

#	Kwerenda	Liczba publikacji
#1	cell transplantation[MeSH Terms]	128512
#2	tissue transplantation[MeSH Terms]	213404
#3	corneal transplantation[MeSH Terms]	18322
#4	Vascularized Composite Allotransplantation[MeSH Terms]	1563
#5	transplantation[tiab] OR transplant*[tiab] or graft*[tiab]	929468
#6	tissue*[tiab]	2533459
#7	cell*[tiab]	7017215
#8	bone marrow transplantation[MeSH Terms]	46250
#9	hematopoietic stem cell transplantation[MeSH Terms]	65204
#10	bone marrow[tiab]	271560
#11	hematopoietic stem cell[tiab]	46223
#12	#5 and #6	130487
#13	#5 and #7	313812
#14	#5 and #10	69676
#15	#5 and #11	39560
#16	#1 or #13	355761
#17	#2 or #12	323258
#18	#8 or #14	86262
#19	#9 or #15	80192
#20	#3 or #4 or #16 or #17 or #18 or #19	582384
#21	itraconazole[MeSH Terms]	6983
#22	itraconazol*[tiab]	11998
#23	#21 or #22	13381
#24	#20 and #23	545

Tabela 12. Strategia wyszukiwania badań w bazie Embase (via Ovid), data wyszukiwania: 3.08.2026

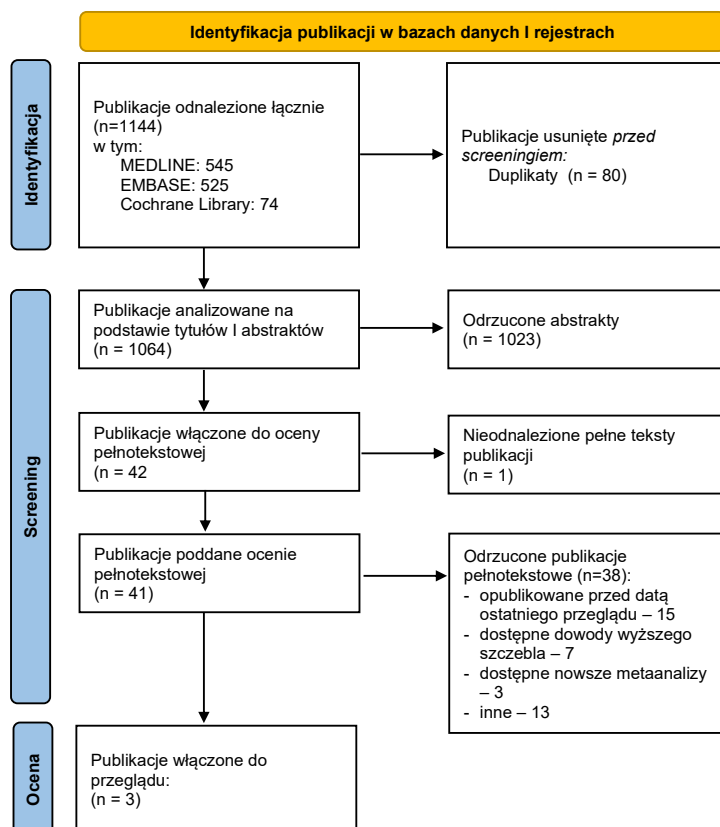
#	Kwerenda	Liczba publikacji
1	exp hematopoietic stem cell transplantation/	113911
2	exp bone marrow transplantation/	77587
3	exp cell transplantation/	263164
4	exp tissue transplantation/	705205
5	exp vascularized composite allotransplantation/	2125
6	exp cornea transplantation/	14041
7	cell*.ab,kw,ti.	8862700
8	tissue*.ab,kw,ti.	3291182
9	bone marrow.ab,kw,ti.	425935
10	hematopoietic stem cell*.ab,kw,ti.	1084
11	(transplant or transplantation).mp. or graft*.ab,kw,ti. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword heading word, floating subheading word, candidate term word]	1564026
12	10 and 11	920
13	9 and 11	128679
14	7 and 11	571422
15	8 and 11	201066
16	1 or 12	114370
17	2 or 13	151774
18	3 or 14	609080
19	4 or 15	819232
20	5 or 6 or 16 or 17 or 18 or 19	1044231
21	exp itraconazole/	40991
22	itraconazol*.ab,kw,ti.	17848
23	21 or 22	42331

24	20 and 23	3379
25	limit 24 to (human and "remove clinical trial (clinicaltrials.gov) records" and "remove medline records" and "remove preprint records")	899
26	limit 25 to yr="2015-Current"	525

Tabela 13. Strategia wyszukiwania badań w bazie Cochrane Library, data wyszukiwania: 3.08.2026

#	Kwerenda	Liczba publikacji
#1	MeSH descriptor: [Cell Transplantation] explode all trees	3869
#2	MeSH descriptor: [Tissue Transplantation] explode all trees	5979
#3	MeSH descriptor: [Corneal Transplantation] explode all trees	422
#4	MeSH descriptor: [Vascularized Composite Allotransplantation] explode all trees	7
#5	(transplantation OR transplant* or graft*):ti,ab,kw	75561
#6	tissue*:ti,ab,kw	151808
#7	cell*:ti,ab,kw	202061
#8	MeSH descriptor: [Bone Marrow Transplantation] explode all trees	1667
#9	MeSH descriptor: [Hematopoietic Stem Cell Transplantation] explode all trees	2601
#10	bone marrow:ti,ab,kw	17734
#11	hematopoietic stem cell:ti,ab,kw	6986
#12	#5 and #6	13358
#13	#5 and #7	22583
#14	#5 and #10	6855
#15	#5 and #11	6366
#16	#1 or #13	22619
#17	#2 or #12	17972
#18	#8 or #14	6855
#19	#9 or #15	6500
#20	#3 or #4 or #16 or #17 or #18 or #19	36139
#21	MeSH descriptor: [Itraconazole] explode all trees	700
#22	itraconazol*:ti,ab,kw	1371
#23	#21 or #22	1371
#24	#20 and #23	74

Załącznik 2. Diagram selekcji badań PRISMA



Załącznik 3. Lista publikacji odrzuconych w ramach przeglądu pełnotekstowego

Opis bibliograficzny	Powód odrzucenia
Annaloro C, Oriana A, Tagliaferri E, et al. Efficacy of different prophylactic antifungal regimens in bone marrow transplantation. <i>Haematologica</i> . 1995;80(6):512-517.	Opublikowane przed data ostatniego wyszukiwania
Benitez, L.L., Carver, P.L. Adverse Effects Associated with Long-Term Administration of Azole Antifungal Agents. <i>Drugs</i> 79, 833–853 (2019). https://doi.org/10.1007/s40265-019-01127-8	Przegląd systematyczny bez syntezy danych
Biancofiore G, Bindi ML, Baldassarri R, et al. Antifungal prophylaxis in liver transplant recipients: a randomized placebo-controlled study. <i>Transpl Int</i> . 2002;15(7):341-347. doi:10.1007/s00147-002-0431-z	Brak dostępu do pełnego tekstu
Bow EJ, Vanness DJ, Slavin M, Cordonnier C, Cornely OA, et al. Systematic review and mixed treatment comparison meta-analysis of randomized clinical trials of primary oral antifungal prophylaxis in allogeneic hematopoietic cell transplant recipients. <i>BMC Infectious Diseases</i> (2015) 15:128	Opublikowane przed data ostatniego wyszukiwania
Cheng C, Chineke I, McBride A, Recio-Boiles A, Ainapurapu LS, et al. Comparison of Fluconazole to Other Antifungal Agents in Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant Recipients: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. <i>Open Forum Infectious Diseases</i> . 2021;8(S1):S398-9	Niewłaściwa interwencja (fluconazol vs inne azole)
Choi SM, Lee DG, Choi JH, Park SH, Eom KS, Kim YT, et al. Itraconazole Oral Solution versus Fluconazole Syrup for Prevention of Invasive Fungal Infections in Patients Receiving Hematopoietic Stem Cell Transplantation: prospective, Randomized, Comparative Clinical Trial. <i>Infect chemother infection & chemotherapy</i> . 2005;37(2):71-8	Opublikowane przed data ostatniego wyszukiwania
Cruciani M, Mengoll C, Malena M, Bosco O, Serpelloni ZG Grossi P.. Antifungal Prophylaxis in Liver Transplant Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. <i>LIVER TRANSPLANTATION</i> 2006;12:850-8	Dostępne nowsze opracowania
Denning DW, Tucker RM, Hanson LH, Hamilton JR, Stevens DA. Itraconazole therapy for cryptococcal meningitis and cryptococcosis. <i>Arch Intern Med</i> . 1989;149(10):2301-2308.	Niewłaściwa populacja (zakażenia bakteryjne)
Döring, M., Blume, O., Haufe, S. et al. Comparison of itraconazole, voriconazole, and posaconazole as oral antifungal prophylaxis in pediatric patients following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. <i>Eur J Clin Microbiol Infect Dis</i> 33, 629–638 (2014). https://doi.org/10.1007/s10096-013-1998-2	Niewłaściwe punkty końcowe
El-Cheikh J., Crotchiolo R., Vai A., Furst S., Bramanti S., Sarina B., Granata A., Faucher C., Mohty B., Harbi S., Bouabdallah R., Vey N., Santoro A., Chabannon C., Castagna L., Blaise D. Comparison of three distinct prophylactic agents against invasive fungal infections in patients undergoing haplo-identical hematopoietic stem cell transplantation and post-transplant cyclophosphamide. <i>Mediterr J Hematol Infect Dis</i> 2015, 7(1): e2015048, DOI: http://dx.doi.org/10.4084/MJHID.2015.048	Badanie retrospektywne
Eyal Robenshtok et al. Antifungal Prophylaxis in Cancer Patients After Chemotherapy or Hematopoietic Stem-Cell Transplantation: Systematic Review and Meta-Analysis. <i>J Clin Oncol</i> 25, 5471-5489(2007). DOI:10.1200/JCO.2007.12.3851	Opublikowane przed data ostatniego wyszukiwania
Foot, A., Veys, P. & Gibson, B. Itraconazole oral solution as antifungal prophylaxis in children undergoing stem cell transplantation or intensive chemotherapy for haematological disorders. <i>Bone Marrow Transplant</i> 24, 1089–1093 (1999). https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1702023	Opublikowane przed data ostatniego wyszukiwania
Gao X, Marks DI, Schlamm HT, Ji X, Stephens JM, Tarallo M. Association between drug tolerability and medical resource use in prophylaxis of invasive fungal infections after allogeneic hematopoietic stem cell transplant. <i>Journal of Medical Economics</i> . 2013;16(8):1061-70	Niewłaściwe punkty końcowe
Grigg, A., Brown, M., Roberts, A. et al. A pilot study of targeted itraconazole prophylaxis in patients with graft-versus-host disease at high risk of invasive mould infections following allogeneic stem cell transplantation. <i>Bone Marrow Transplant</i> 34, 447–453 (2004). https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1704614	Niewłaściwa populacja
Hong H, Lee R, Cho SY, Non D, Lee DG. Secondary Antifungal Prophylaxis with Itraconazole vs Voriconazole in Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients with Prior Invasive Aspergillosis: A Retrospective Study. <i>Infection and Chemotherapy</i> . 2024;56(suppl_2)	Abstrakt konferencyjny
Kieren A. Marr, Fulvio Crippa, Wendy Leisenring, Maggie Hoyle, Michael Boeckh, S. Arunmozhi Balajee, W. Garrett Nichols, Benjamin Musher, Lawrence Corey; Itraconazole versus fluconazole for prevention of fungal infections in patients receiving allogeneic stem cell transplants. <i>Blood</i> 2004; 103 (4): 1527–1533. doi: https://doi.org/10.1182/blood-2003-08-2644	Opublikowane przed data ostatniego wyszukiwania
Kim YJ, Sung KW, Hwang HS, Jung SH, Kim JY, Cho EJ, Lim SJ, Choi YB, Cheuh HW, Lee SH, Yoo KH, Koo HH. Efficacy of Itraconazole Prophylaxis for Autologous Stem Cell Transplantation in Children with High-Risk Solid Tumors: A Prospective Double-Blind Randomized Study. <i>Yonsei Med J</i> . 2011 Mar;52(2):293-300. https://doi.org/10.3349/ymj.2011.52.2.293	Niewłaściwa lokalizacja geograficzna
Lin R, Xu X., Li Y, Sun J., Fan Z, et al. Comparison of long-term and short-term administration of itraconazole for primary antifungal prophylaxis in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a multicenter, randomized, open-label trial. <i>Transpl Infect Dis</i> 2014; 16: 286–294.	Niewłaściwa interwencja Niewłaściwa lokalizacja geograficzna
Lindsay J, Othman J, Kong Y, Yip A, van Hal S, et al. SUBA-Itraconazole for Primary Antifungal Prophylaxis After Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. <i>Open Forum Infectious Diseases</i> . 2021;8(11):ofab502	Niewłaściwa interwencja
Liu Q, Lin R, Sun J, et al. Antifungal Agents for Secondary Prophylaxis Based on Response to Initial Antifungal Therapy in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients with Prior Pulmonary Aspergillosis <i>Biology of Blood and Marrow Transplantation</i> , 2014; 20, 1198-1203	Niewłaściwa lokalizacja geograficzna
Marks DI, Pagliuca A, Kibbler CC, Glasmacher A, Heussel CP, et al. Voriconazole versus itraconazole for antifungal prophylaxis following allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation. <i>British Journal of Haematology</i> . 2011;155:318-27	RCT opublikowane przed data ostatniego wyszukiwania
Martin C, Kuhn A, Davis K, Ferdjallah A, Kohorst M. Comparison of Antifungal Prophylaxis in Pediatric Stem Cell Transplant Recipients. <i>Transplantation and Cellular Therapy</i> . 2024;30(suppl_2):459-60	Abstrakt konferencyjny
Morgenstern, G.R., Prentice, A.G., Grant Prentice, H., Ropner, J.E., Schey, S.A., Warnock, D.W. and on behalf of the U.K. Multicentre Antifungal Prophylaxis Study Group (1999), A randomized controlled trial of	Opublikowane przed data ostatniego wyszukiwania

itraconazole versus fluconazole for the prevention of fungal infections in patients with haematological malignancies. <i>British Journal of Haematology</i> , 105: 901-911. https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.1999.01465.x	
Oren, I., Rowe, J., Sprecher, H. et al. A prospective randomized trial of itraconazole vs fluconazole for the prevention of fungal infections in patients with acute leukemia and hematopoietic stem cell transplant recipients. <i>Bone Marrow Transplant</i> 38, 127–134 (2006). https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1705418	Opublikowane przed data ostatniego wyszukiwania
Ottaviano G, Lanino E, Nademi Z, James B, Powys M, Amrolia P, et al. Outcomes of invasive fungal infections in 358 children undergoing allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: A prospective UK study. <i>Br J Haematol</i> [Internet]. 2026 Jun 30; Available from: http://dx.doi.org/10.1111/bjh.70628	Brak dostępu do pełnego tekstu
Pennington K, Razonable R, Peters S, Daly R, Scott J, et al. Risk of Skin Cancers with Long-Term Itraconazole in Lung Transplant Recipients. <i>Journal of Heart and Lung Transplantation</i> . 2019;38(suppl_4):S316	Abstrakt konferencyjny
Ping, B., Zhu, Y., Gao, Y. et al. Second- versus first-generation azoles for antifungal prophylaxis in hematology patients: a systematic review and meta-analysis. <i>Ann Hematol</i> 2013;92:831–839 https://doi.org/10.1007/s00277-013-1693-5	Metaanaliza opublikowana przed data ostatniego wyszukiwania
Playford EG, Webster AC, Craig JC, Sorrell TC. Antifungal agents for preventing fungal infections in solid organ transplant recipients (Review). <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2004, Issue 3. Art. No.: CD004291.DOI: 10.1002/14651858.CD004291.pub2.	Dostępne nowsze opracowania dla wątroby, brak interwencji dla pozostałych populacji
Playford EG, Webster AC, Sorrell TC, Craig JC. Systematic review and meta-analysis of antifungal agents for preventing fungal infections in liver transplant recipients. <i>Eur J Clin Microbiol Infect Dis</i> 2006 25:549–561	Dostępne nowsze opracowania
Sánchez-Ortega, I., Patiño, B., Aman, M. et al. Clinical efficacy and safety of primary antifungal prophylaxis with posaconazole vs itraconazole in allogeneic blood and marrow transplantation. <i>Bone Marrow Transplant</i> 46, 733–739 (2011). https://doi.org/10.1038/bmt.2010.185	Opublikowane przed data ostatniego wyszukiwania
Sharpe MD, Ggent C, Grant D, Horray GLA, McDougal J, Colby WD. EFFICACY AND SAFETY OF TRACONAZOLE PROPHYLAXIS FOR FUNGAL INFECTIONS AFTER ORTHOTOPIC LIVER TRANSPLANTATION: A PROSPECTIVE, RANDOMIZED, DOUBLEBLIND STUDY	Dostępne metaanalizy
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. <i>Infection and Drug Resistance</i> . 2019;12:1311-24	Metaanaliza opublikowana przed data ostatniego wyszukiwania
Wang, JF., Xue, Y., Zhu, XB. et al. Efficacy and safety of echinocandins versus triazoles for the prophylaxis and treatment of fungal infections: a meta-analysis of RCTs. <i>Eur J Clin Microbiol Infect Dis</i> 34, 651–659 (2015). https://doi.org/10.1007/s10096-014-2287-4	Niewłaściwa interwencja
Winston DJ, Busutth R. RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL OF ORAL ITRACONAZOLE SOLUTION VERSUS INTRAVENOUS/ORAL FLUCONAZOLE FOR PREVENTION OF FUNGAL INFECTIONS IN LIVER TRANSPLANT RECIPIENTS. <i>Transplantation</i> 2002;74(5):688-95	Dostępne metaanalizy
Winston DJ, Maziarz RT, Chandrasekar PH, et al. Intravenous and Oral Itraconazole versus Intravenous and Oral Fluconazole for Long-Term Antifungal Prophylaxis in Allogeneic Hematopoietic Stem-Cell Transplant Recipients: A Multicenter, Randomized Trial. <i>Ann Intern Med</i> .2003;138:705-713. [Epub 6 May 2003]. doi:10.7326/0003-4819-138-9-200305060-00006	Opublikowane przed data ostatniego wyszukiwania
Xu SX, Shen JL, Tang XF, Feng B, Xu HQ. Newer antifungal agents micafungin and voriconazole for fungal infection prevention during hematopoietic cell transplantation: a meta-analysis. <i>Eur Rev Med Pharmacol Sci</i> . 2016;20(2):381-390.	Niewłaściwa interwencja (mykafunfin vs inne azole)
Zhao JY, Khoo AL, Tan G, Teng M, Tee C, et al. Network Meta-analysis and Pharmacoeconomic Evaluation of Fluconazole, Itraconazole, Posaconazole, and Voriconazole in Invasive Fungal Infection Prophylaxis. <i>Antimicrobial Agents and Chemotherapy</i> . 2016;60(1):376-86	Metaanaliza opublikowana przed data ostatniego wyszukiwania
Ziakas PD, Kourbeti IS, Mylonakis E. Systemic Antifungal Prophylaxis After Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Meta-Analysis. <i>Clinical Therapeutics</i> . 2014;36(2):292-306.E1	Metaanaliza opublikowana przed data ostatniego wyszukiwania