



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Biuro Obsługi Rady Przejrzystości i Rady ds. Taryfikacji**

**Itrakonazol**  
**w wybranych wskazaniach**  
**pozarejestacyjnych**

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

Nr: BOR.434.12.2016

Data ukończenia: maj 2016

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

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 2014, poz.782 z późn. zm. w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2014. poz. 1182 z późn. zm.).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** osoba fizyczna.

## Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
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
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581, z późn. zm.)

## Spis treści

<b>1. Informacje o zleceniu .....</b>	<b>5</b>
<b>2. Problem decyzyjny .....</b>	<b>6</b>
2.1. Technologia oceniania .....	6
2.1.1. Informacje podstawowe .....	6
2.1.2. Wskazania zarejestrowane .....	7
2.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	7
2.2. Problem zdrowotny .....	8
2.3. Technologie alternatywne .....	8
2.4. Opinie eksperckie .....	9
2.5. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	10
<b>3. Analiza kliniczna .....</b>	<b>10</b>
3.1. Metodologia analizy klinicznej .....	10
3.2. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa .....	11
<b>3.2.1. Dodatkowa analiza bezpieczeństwa (na podstawie ChPL) .....</b>	<b>12</b>
3.3. Ograniczenia .....	15
<b>4. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych .....</b>	<b>15</b>
4.1. Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce .....	16
<b>5. Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>18</b>
<b>6. Źródła .....</b>	<b>20</b>
<b>7. Załączniki .....</b>	<b>21</b>
7.1. Strategie wyszukiwania Agencji .....	21
7.2. Wykaz publikacji wykluczonych oraz przyczyn wykluczenia .....	22
7.3. Wcześniejsze opracowania Agencji .....	23

# 1. Informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (RR-MM-DD) i znak pisma zlecającego

2016-04-01  
PLA.4600.207.2016.1.ISU

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Leki dostępne w aptece na receptę, stosowane we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją na podstawie art. 40 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 poz. 345, z późn. zm.) zawierające substancję czynną itraconazol:

Lp.	Substancja czynna	Postać	Zakres wskazań pozarejestacyjnych
1.	itraconazolum	doustna	zakażenia grzybicze u pacjentów po przeszczepie szpiku – profilaktyka

Typ zlecenia: na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 581 z późn. zm.)

Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia)

- 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:

Zestawienie produktów leczniczych zawierających substancję czynną itraconazol, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją na podstawie art. 40 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 poz. 345, z późn. zm.) – na podstawie Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 lutego 2016 r., w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN
Itragen, kaps. twarde, 100 mg	28 szt.	5909990617463
Itrax, kaps. twarde, 100 mg	4 szt.	5909990858255
Itrax, kaps. twarde, 100 mg	28 szt.	5909990858262
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	4 szt. (1 blist.po 4 szt.)	5909991053819
Trioxal, kaps., 100 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	5909991053826

Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:

Nazwa leku	Producent/podmiot odpowiedzialny dla ocenianej technologii
Itragen	Generics [UK] Ltd.
Itrax	Genexo Sp. z o.o.
Orungal	Janssen-Cilag International N.V.
Trioxal	Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.

## 2. Problem decyzyjny

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 581, z późn. zm.), dnia 1.04.2016 r. pismem znak PLA.4600.207.2016.1.ISU Minister Zdrowia przekazał AOTMiT zlecenie dotyczące cyklicznego przygotowania materiałów analitycznych pozwalających ocenić zasadność dalszego finansowania ze środków publicznych substancji czynnych we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego dostępnych w ramach wykazu: A 1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym, z uwzględnieniem:

- 1) skuteczności klinicznej i praktycznej,
- 2) bezpieczeństwa stosowania,
- 3) relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania,
- 4) wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców,
- 5) istnienia alternatywnej technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania.

Niniejsze opracowanie dotyczy substancji czynnej ittrakonazol w następujących wskazaniach pozarejestrowanych:

- zakażenia grzybicze u pacjentów po przeszczepie szpiku – profilaktyka.

### Dodatkowe informacje:

Itrakonazol w ocenianych wskazaniach był już przedmiotem oceny Agencji:

- Acyklowir, ittrakonazol, flukonazol, sulfametoksazol + trimetoprim, amoksycylina, amoksycylina + kwas klawulanowy w wybranych wskazaniach pozarejestrowanych. Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego. Raport Nr: AOTM-RK-434-22/2013. Warszawa, styczeń 2014 r.
- Acyklowir, ittrakonazol, walgancyklowir, sulfametoksazol + trymetoprym w wybranych wskazaniach pozarejestrowanych. Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego. Raport Nr: AOTM-RK-434-7/2014. Warszawa, listopad 2014 r.

Powyższe opracowania stanowią niezbędny załącznik do niniejszego opracowania. Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację powyższych opracowań.

Wystąpiono z prośbą o dane do konsultantów krajowych oraz Narodowego Funduszu Zdrowia.

## 2.1. Technologia oceniania

### 2.1.1. Informacje podstawowe

#### **Itrakonazol**

Grupa farmakoterapeutyczna: przeciwgrzybicze leki azolowe III generacji

Kod ATC: J 02 AC

Postać farmaceutyczna: kapsułki, roztwór doustny, ampułki

Mechanizm działania: zaburzenie biosyntezy ergosterolu, który jest podstawowym składnikiem błony komórkowej grzyba. Następstwem 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.

Dawkowanie: 100–400 mg / doba

## 2.1.2. Wskazania zarejestrowane

### Itrakonazol

W leczeniu powierzchniowych 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 jako lek osłonowy przy długotrwałej antybiotykoterapii przy zapaleniu sierdza (Podlewski 2009).

## 2.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Dotychczas Rada Przejrzystości 3 - krotnie wydawała opinię odnośnie zasadności finansowania itraconazolu we wskazaniach pozarejestacyjnych. Treści opinii Rady Przejrzystości przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 1. Wcześniejsze opinie RP dotyczące stosowania itraconazolu we wskazaniach pozarejestacyjnych wiążące się merytorycznie z dokonywaną oceną.**

Dokumenty, nr i data wydania	Opinia Rady Przejrzystości
<b>zakażenia grzybicze u pacjentów po przeszczepieniu szpiku – profilaktyka</b>	
Opinia Rady Przejrzystości nr 122/2014 z dnia 5 maja 2014 r. w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancje czynne 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 substancje czynne 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> Rada Przejrzystości podtrzymuje stanowisko dotyczące powyższej technologii wyrażone w opinii nr 110/2012 z dnia 18 czerwca 2012 roku i wcześniejszych. Brak jest nowych lub dodatkowych dowodów naukowych, które mogłyby w zasadniczy sposób wpłynąć na opinię Rady w tym zakresie. Wprawdzie 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.
<b>Zapobieganie i leczenie zakażenia wirusem cytomegalii po transplantacji narządów i szpiku - u dzieci w wieku do 18 roku życia; Zakażenie wirusem cytomegalii u pacjentów poddawanych przeszczepom kończyny, rogówki, szpiku, tkanek lub komórek - profilaktyka po zakończeniu hospitalizacji związanej z transplantacją do 110 dni po przeszczepieniu</b>	
Opinia Rady Przejrzystości nr 329/2013 z dnia 2 grudnia 2013 r. w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: aciclovirum, itraconazolum, sulfamethoxazolum + trimethoprimum, valganciclovirum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego	Rada Przejrzystości uważa za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancje czynne: aciclovirum, itraconazolum, sulfamethoxazolum + trimethoprimum, valganciclovirum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego objętych zleceniem MZ. <u>Uzasadnienie</u> Rada nie znalazła danych uzasadniających zmianę stanowiska z dnia 18 czerwca 2012 r. Rada nadal uważa za zasadne finansowanie tych produktów leczniczych w zakresie wskazań objętych zleceniem MZ, pod warunkiem ich stosowania w oparciu o aktualne dowody naukowe oraz wytyczne i dyrektywy międzynarodowych organizacji medycznych i towarzystw naukowych.
<b>Leczenie zapobiegawcze (pierwotne lub wtórne) u pacjentów po autologicznym lub allogenicznym przeszczepieniu szpiku; Leczenie profilaktyczne u pacjentów z zaburzeniami odporności lub chorobami rozrostowymi układu krwiotwórczego</b>	
Opinia Rady Przejrzystości nr 110/2012 z dnia 18 czerwca 2012 r. w sprawie objęcia refundacją leków hematologicznych i hematologicznych określonych w załączniku do pisma o sygn. MZ-PLR-460-14910-31/DG/12 w zakresie wskazań do stosowania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego	Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leków hematologicznych i hematologicznych, określonych w załączniku do pisma o sygn. MZ-PLR-460-14910-31/DG/12, w zakresie wskazań do stosowania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, pod warunkiem ich stosowania w oparciu o aktualne dowody naukowe oraz wytyczne i dyrektywy międzynarodowych organizacji medycznych i towarzystw naukowych. <u>Uzasadnienie</u> Zdaniem Rady istotność wskazań (stanów klinicznych), w których stosowane są leki hematologiczne i hematologiczne, określone w załączniku do pisma o sygn. MZ-PLR-460-14910-31/DG/12 uzasadnia objęcie ich refundacją.

## 2.2. Problem zdrowotny

Początkowo za jedyne źródło komórek macierzystych do przeszczepiania uważano komórki szpiku kostnego. Komórki macierzyste układu krwiotwórczego mogą jednak również pochodzić z krwi obwodowej oraz krwi pępowinowej. Dlatego obecnie używa się nazwy przeszczepianie macierzystych komórek krwiotwórczych lub przeszczepianie komórek krwiotwórczych.

### Wskazania do przeszczepienia szpiku (komórek krwiotwórczych)

- Ostre białaczki
- Przewlekła białaczka szpikowa w przypadku braku odpowiedzi na inhibitory kinazy BCR-ABL
- Przewlekłe białaczki limfatyczne
- Samoistne włóknienie szpiku
- Chłoniaki niehodgkinowskie (nieziarnicze)
- Chłoniak Hodgkina (ziarnica złośliwa)
- Szpiczak plazmocytowy
- Zespoły mielodysplastyczne
- Niedokrwistość aplastyczna
- Hemoglobinopatie – talasemia  $\beta$ , rzadziej niedokrwistość sierpowatokrwinkowa
- Wrodzone choroby nienowotworowe układu krwiotwórczego – przeszczepienie może spowodować ich wyleczenie; nie zapobiega progresji choroby jeśli jej penetracja nie ogranicza się jedynie do układu krwiotwórczego (np. w zespole Chediaka i Higashiego)
- Ciężkie wrodzone niedobory odporności
- Niektóre choroby metaboliczne (np. choroba Hurler, adrenoleukodystrofia) (Szczekliak 2012).

### Zakażenia – profilaktyka i leczenie

W okresie agranulocytozy dominują zakażenia bakteryjne. Nie zaleca się jednak rutynowej profilaktyki przeciwbakteryjnej z uwagi na szybki rozwój szczepów opornych. Natomiast profilaktyczne zastosowanie flukonazolu zmniejsza ryzyko kandydozy. U chorych mających przeciwciała przeciwko HSV profilaktycznie stosuje się acyklowir.

Od chwili przyjęcia przeszczepu ryzyko powikłań infekcyjnych, w szczególności bakteryjnych znacząco maleje. Jednak biorcy przeszczepów allogenicznych pozostają w głębokiej immunosupresji i są podatni na rozwój zakażeń, szczególnie wirusowych i grzybiczych. Dlatego co najmniej do 100. dnia, a w razie stosowania leczenia immunosupresyjnego dłużej, obowiązuje cotygodniowe badanie reaktywacji CMV i w przypadku jej stwierdzenia rozpoczęcie leczenia gancyklowirem 2,5 mg / kg 2 x dzień lub foskarnetem 60 mg / kg 3 x dzień bądź 90 mg / kg 2 x dzień. Zapaleniu płuc wywołanemu przez *Pneumocystis jiroveci* zapobiega się przez podawanie ko-trymoksazolu 960 mg 2 x dzień przez co najmniej 2 kolejne dni w tygodniu, a zakażeniom bakteriami otoczkowymi (pneumokoki, meningokoki i *Haemophilus influenzae*) – poprzez codzienne podawanie penicyliny fenoksymetylowej 0,75 mln IU 2 x dzień. Chorym z przeciwciałami przeciwko wirusowi ospy wietrznej i półpaśca zaleca się przyjmowanie acyklowiru 800 mg 2 x dzień do roku po przeszczepieniu.

## 2.3. Technologie alternatywne

Wśród innych leków dostępnych i stosowanych w ocenianym wskazaniu wirusowe zapalenie krtani u dzieci, na podstawie odnalezionych opracowań dotyczących praktyki klinicznej znajdują się:

- flukonazol
- mikafungina
- worykonazol
- posakonazol



## 2.4. Opinie eksperckie

Poniżej przedstawiono opinie eksperckie dotyczące zasadności finansowania itrakonazolu ze środków publicznych w ocenianych wskazaniach. Otrzymane opinie eksperckie wskazują na skuteczność itrakonazolu, jednakże jeden z ekspertów wskazał na brak możliwości zastosowania itrakonazolu, ze względu na brak możliwości monitorowania jego stężenia w organizmie pacjenta, a które w opinii eksperta jest niezbędne. Drugi z ekspertów wyraził pozytywne stanowisko.

Tabela 2. Opinie polskich ekspertów dotyczące finansowania itrakonazolu w ocenianym wskazaniu pozarejestacyjnym.



Ekspert	Argumenty za finansowaniem	Argumenty przeciwko finansowaniu	Stanowisko własne
<b>zakażenia grzybicze u pacjentów po przeszczepieniu szpiku – profilaktyka</b>			
	„Jedynie zalecenie dla stosowania Itrakonazolu w transplantologii komórek w oparciu o zasady EBM to profilaktyka zakażeń grzybiczych lekiem w postaci doustnej (konieczna jest dostępność monitorowania stężenia leku) u chorych po uzyskaniu wszczepienia, u których występują objawy GvHD (poziom zalecenia – CII).”	„Jedynie zalecenie dla stosowania Itrakonazolu w transplantologii komórek w oparciu o zasady EBM to profilaktyka zakażeń grzybiczych lekiem w postaci doustnej (konieczna jest dostępność monitorowania stężenia leku - <b>w Polsce nie mamy możliwości monitorowania stężenia leku</b> ) u chorych po uzyskaniu wszczepienia, u których występują objawy GvHD (poziom zalecenia - CII).”	„Wobec braku możliwości monitorowania stężenia leku nie znajduję uzasadnienia dla jego refundowania ze środków publicznych w podanym wskazaniu”
	„Brak odpowiedników o potwierdzonej równoważnej skuteczności klinicznej (opinia własna, oparta o dane piśmiennictwa).”	„Brak odpowiedników o równoważnej skuteczności terapeutycznej. Chorzy są już ustawieni na tych właśnie lekach (opinia własna!).”	„TAK”

Tabela 3. Opinie polskich ekspertów dotyczące relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania itrakonazolu w ocenianym wskazaniu pozarejestacyjnym.





Ekspert	Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania
<b>zakażenia grzybicze u pacjentów po przeszczepieniu szpiku – profilaktyka</b>	
	„Lek należy uznać za niedostępny do użycia w przedstawionym wskazaniu, ze względu na brak możliwości jego monitorowania, a tym samym określenia skutecznej dawki. Opinię przedstawiono na podstawie doświadczeń własnych i doniesień literaturowych.”
	„Względnie niewielkie skutki uboczne. „Risc-benefit ratio” – zdecydowanie na korzyść leku (opinia własna).”

Tabela 4. Opinie polskich ekspertów dotyczące alternatywnych technologii medycznych względem stosowania itrakonazolu w ocenianych wskazaniach pozarejestacyjnych.

Ekspert	Alternatywne technologie medyczne
<b>zakażenia grzybicze u pacjentów po przeszczepieniu szpiku – profilaktyka</b>	
	„Profil wskazań i zakres użycia ocenianych technologii (leków) dotyczy bardzo różnorodnej populacji chorych. Co powoduje, że trudno jednoznacznie wskazać technologię (leki) alternatywną. Większość z ocenianych leków została umieszczona na liście leków pierwszego rzutu lub leków z wyboru do stosowania w różnych fazach procedury przeszczepiania, czy to narządów, czy komórek, a także niedoborów odporności (np. Ciclosporinum, Tacrolimusum, Acidum mycophenolicum, Sulfamethoxazolium + Trimethoprimum), inne muszą zostać zastosowane wobec nieskuteczności lub nietolerancji wymienionych powyżej i innych leków używanych w opiece nad pacjentem poddanym transplantacji lub chorem na niedobór odporności (np. Azathioprinum, Everolimusum, Sirolimusum, Valganciclovirum). Spośród ocenianych technologii (leków) tylko Itraconazolium nie znajduje podstaw do stosowania, a tym samym do jego refundacji, szczególnie gdy są dostępne alternatywne preparaty przeciwgrzybicze, które są bardziej skuteczne i bezpieczniejsze do użycia. Opinia powstała na podstawie doświadczeń własnych i piśmiennictwa.”

Ekspert	Alternatywne technologie medyczne
	„Brak. (Opinia własna oparta o piśmiennictwo).”

## 2.5. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W ramach aktualizacji poprzedniego opracowania odnaleziono jedne dodatkowe rekomendacje dotyczące zastosowania profilaktyki zakażeń grzybiczych u pacjentów po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych. Wytyczne wskazują, iż itrakonazol wykazał skuteczność w profilaktyce zakażeń grzybiczych jednakże jego stosowanie jest ograniczone z uwagi na często występujące działania niepożądane ze strony układu pokarmowego.

Tabela 5. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Autorzy, przedmiot i metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja
<p><b>Colombo 2013, Brazylia</b>            Wytyczne kliniczne postępowania z pacjentami po transplantacji komórek krwiotwórczych, u których występuje/istnieje ryzyko wystąpienia inwazyjnej kandydozy.            Konsensus ekspertów i przegląd literatury            Oceniono siłę rekomendacji i jakości dowodów:            A – silna rekomendacja, B – umiarkowana siła rekomendacji, C – rekomendacja opcjonalna;            I – jedno lub więcej badań randomizowanych oceniających istotne klinicznie punkty końcowe lub surrogate punkty końcowe poddane walidacji klinicznej; II – jedno lub więcej poprawnie zaprojektowanych badań klinicznych bez randomizacji z długim czasem obserwacji; III – opinia ekspercka.</p>	<p>Flukonazol stanowi lek pierwszego wyboru w profilaktyce inwazyjnej kandydozy u pacjentów poddawanych transplantacji komórek krwiotwórczych (AI)            Standardowe dawkowanie wynosi 400 mg/dzień, istnieją dowody skuteczność również dawki obniżonej do 200 mg/dzień (BI)            Alternatywę dla flukonazolu stanowi mikafungina, jednakże jego stosowanie jest ograniczone przez konieczność dostępu żylnego i wysoki koszt stosowania (BI)            Doustny roztwór itrakonazolu również wykazuje skuteczność w profilaktyce inwazyjnej kandydozy, jednakże jego stosowanie jest ograniczone z uwagi na często występujące działania niepożądane ze strony układu pokarmowego (CI)            Worikonazol stanowi alternatywę dla flukonazolu w przypadku pacjentów, u których konieczne jest stosowanie profilaktyki zakażeń grzybami z grupy nitkowych (BI)            Ryzyko wystąpienia inwazyjnej kandydozy jest niższe u pacjentów poddawanych autologicznemu przeszczepieniu komórek krwiotwórczych. Nie zaleca się rutynowej profilaktyki u tych pacjentów (CIII)</p>

## 3. Analiza kliniczna

### 3.1. Metodologia analizy klinicznej

Analitik AOTMiT przeprowadził wyszukiwanie w bazach: PubMed, Embase i Cochrane Library (13.04.2016), ograniczając wyszukiwanie od daty ostatniego wyszukiwania Agencji w raporcie AOTM-OT-434-7/2013. Wyszukiwanie ukierunkowano na identyfikację już istniejących niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych. Sprawdzone zostały również publikacje ze źródeł takich jak: odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach dotyczących badań klinicznych; strony agencji HTA oraz innych organizacji publikujących informacje dotyczące rekomendacji finansowych dla technologii medycznych.

Założono, że jeśli w wyniku systematycznego wyszukiwania nie zostaną zidentyfikowane badania wtórne ani randomizowane badania pierwotne, do analizy włączone zostaną badania eksperymentalne jednoramienne, a w przypadku ich nieodnalezienia badania obserwacyjne.

Pierwszy etap doboru badań – obejmował selekcję na podstawie abstraktów, drugi – na podstawie pełnych tekstów publikacji. Wybór badań przeprowadzony został w oparciu o szczegółowy protokół, określający kryteria włączenia i wykluczenia z analizy, opracowany przed przystąpieniem do zestawienia danych. W tabeli poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wykluczenia publikacji.

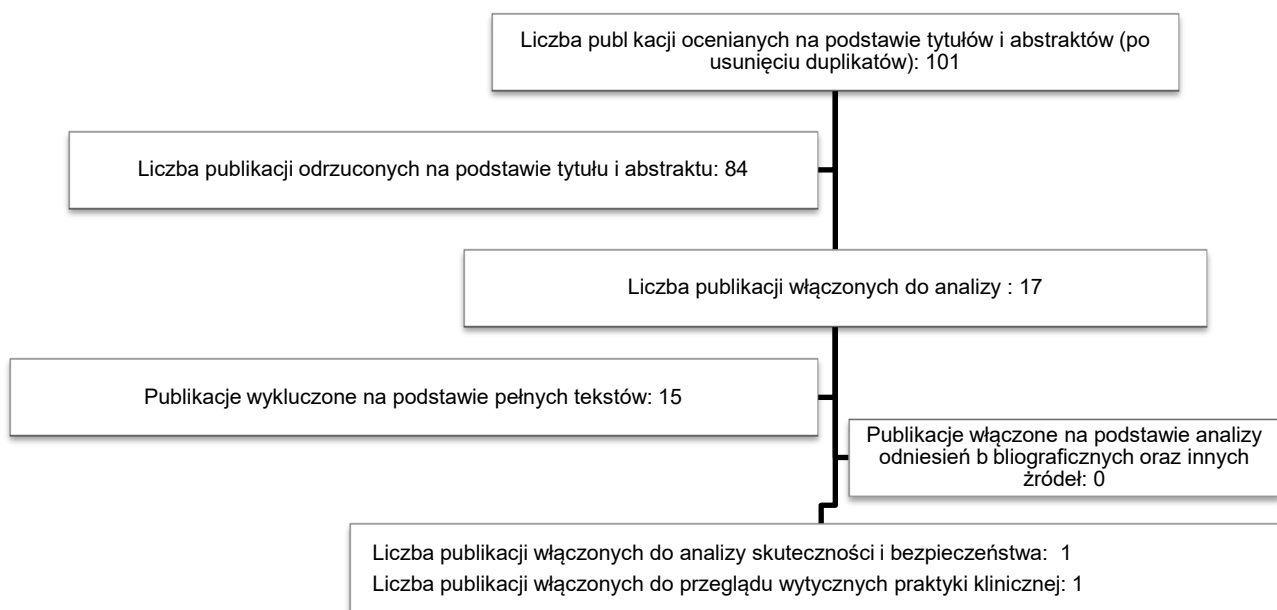
Tabela 6. Kryteria włączenia do przeglądu

Opis	Komentarz
<u>Populacja</u> : zakażenia grzybicze u pacjentów po przeszczepieniu szpiku	Włączano wyłącznie publikacje, w których co najmniej 50% pacjentów włączonych do badania stanowili pacjenci po przeszczepieniu szpiku

Opis	Komentarz
<u>Interwencje</u> : itraconazol stosowany w profilaktyce	-
<u>Komparator</u> : dowolny refundowany komparator	Gdyby w wyniku wyszukiwania nie odnaleziono badań bezpośrednich porównujących oceniane interwencje z komparatorem, do analizy włączano by badania bez grupy kontrolnej.
<u>Rodzaj badania</u> : - opracowania wtórne (przeglądy systematyczne), - badania pierwotne o najwyższym poziomie wiarygodności, jeśli nie odnaleziono wiarygodnych i aktualnych przeglądów systematycznych, oraz badania pierwotne niewłączone do odnalezionych przeglądów systematycznych, - serie przypadków, - opisy przypadków. Do analizy włączano wyłącznie publikacje pełnotekstowe.	Do przeglądu włączano dowody o najwyższym poziomie wiarygodności. Gdyby nie odnaleziono badań komparatywnych z wnioskowaniem o skuteczności i bezpieczeństwie, włączono by prospektywne badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej (I/II fazy). Gdyby nie odnaleziono badań obserwacyjnych II fazy, włączono by inne badania, opisy serii przypadków oraz opisy przypadków. Nie włączano publikacji dostępnych wyłącznie w postaci abstraktów konferencyjnych.
<u>Punkty końcowe</u> : Włączone zostaną badania, w których analizowane będą następujące istotne klinicznie punkty końcowe: przeżycie/śmiertelność; odpowiedź na leczenie, zdarzenia niepożądane, inne.	-

Kwerendy i wyniki przeszukiwania, zestawiono w załączniku do niniejszego raportu. Analizę tytułów i abstraktów odnalezionych przeprowadzono zgodnie z poniższym diagramem PRISMA.

#### Schemat 1. Diagram PRISMA.



## 3.2. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

Odnaleziono przegląd systematyczny literatury wraz z metaanalizą danych Ziakas 2014 oceniający skuteczność profilaktyki przeciwgrzybiczej u pacjentów po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych. Przegląd obejmował publikacje wydane do 18 marca 2013 roku, ostatecznie kryteria włączenia spełniło 20 badań randomizowanych, do których włączono 4823 pacjentów (w 7 badaniach stosowano itraconazol). Oceniano następujące punkty końcowe: udowodniona lub prawdopodobna inwazyjna infekcja grzybicza, inwazyjna kandydoza, inwazyjna aspergiloza, śmiertelność całkowita, śmiertelność związana z wystąpieniem inwazyjnej infekcji grzybiczej. Poniżej przedstawiono metaanalizę wyników porównań bezpośrednich i porównań pośrednich, flukonazol vs. itraconazol, oraz itraconazol vs. pozostałe interwencje.

Tabela 7. Wyniki przeglądu Ziakas 2014 dla porównania flukonazol vs. itraconazol.

Punkt końcowy	OR	95%CI
udowodniona lub prawdopodobna inwazyjna infekcja grzybicza	0,50	0,23-1,06

Punkt końcowy	OR	95%CI
inwazyjna kandydoza	0,45	0,17-1,18
inwazyjna aspergiloza	<b>0,40</b>	<b>0,19-0,83</b>
śmiertelność całkowita	1,28	0,86-1,89
śmiertelność związana z wystąpieniem inwazyjnej infekcji grzybiczej	0,71	0,29-1,76

Tabela 8. Wyniki przeglądu Ziakas 2014 dla porównania itraconazolu vs. pozostałe interwencje, podano OR oraz 95%CI.

Punkt końcowy	vs. mikafungina	vs. worykonazol
udowodniona lub prawdopodobna inwazyjna infekcja grzybicza	1,42 (0,44-4,62)	0,64 (0,10-3,34)
inwazyjna aspergiloza	0,48 (0,07-3,34)	0,21 (0,01-1,92)
śmiertelność całkowita	0,61 (0,32-1,18)	0,95 (0,58-1,55)
śmiertelność związana z wystąpieniem inwazyjnej infekcji grzybiczej	0,99 (0,13-7,62)	0,36 (0,00-42,0)

Statystycznie istotną różnicę wyników na korzyść itraconazolu uzyskano jedynie dla porównania flukonazolu vs. itraconazol w ocenie punktu końcowego wystąpienie inwazyjnej aspergilozy. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami w ocenie pozostałych punktów końcowych.

### 3.2.1. Dodatkowa analiza bezpieczeństwa (na podstawie ChPL)

Przedstawiono działania niepożądane na podstawie ChPL Orungal.

Przedstawione poniżej działania niepożądane były zgłaszane podczas badań klinicznych nad kapsułkami i (lub) w raportach spontanicznych dotyczących wszystkich postaci farmaceutycznych po wprowadzeniu produktu Orungal (itraconazol) do obrotu.

W badaniach klinicznych przeprowadzonych u 2104 pacjentów, otrzymujących itraconazol w leczeniu grzybic skóry i paznokci, najczęściej zgłaszane działania niepożądane dotyczyły żołądka i jelit, skóry oraz wątroby.

Poniższa tabela przedstawia działania niepożądane według klasyfikacji układów i narządów. W każdej grupie działania niepożądane są uporządkowane zgodnie z częstością występowania, według następującej konwencji: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 9. Zdarzenia niepożądane wywołane stosowaniem itraconazolu na podstawie ChPL Orungal.

Częstość	Zdarzenie niepożądane
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>	
Rzadko	leukopenia
Częstość nieznana	neutropenia, małopłytkowość
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>	
Niezbyt często	nadwrażliwość
Częstość nieznana	reakcje anafilaktyczne, rzekomoanafilaktyczne, obrzęk naczynioruchowy, zespół choroby posurowiczej
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	
Częstość nieznana	hipokaliemia, hipertrójglicerydemia
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	
Niezbyt często	ból głowy, zawroty głowy, parestezje
Rzadko	hipoestezje
Częstość nieznana	neuropatia obwodowa
<b>Zaburzenia oka</b>	
Rzadko	zaburzenia widzenia
Częstość nieznana	niewyraźne i podwójne widzenie
<b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>	
Rzadko	szumy uszne
Częstość nieznana	przemijająca lub trwała utrata słuchu*

Częstość	Zdarzenie niepożądane
<b>Zaburzenia serca</b>	
Częstość nieznana	zastoinowa niewydolność serca
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	
Bardzo rzadko	duszność
Częstość nieznana	obrzęk płuc
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	
Często	ból brzucha, nudności
Niezbyt często	wymioty, biegunka, zaparcie, niestrawność, zaburzenia smaku, wzdęcia
Rzadko	zapalenie trzustki
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>	
Niezbyt często	hiperbilirubinemia, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej
Rzadko	zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
Częstość nieznana	ostra niewydolność wątroby*, zapalenie wątroby, hepatotoksyczność*
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	
Często	wysypka
Niezbyt często	pokrzywka, łysienie, świąd
Bardzo rzadko	ostra uogólniona osutka krostkowa
Częstość nieznana	martwica toksyczno-rozplywna naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, złuszczone zapalenie skóry, leukoklastyczne zapalenie naczyń, nadwrażliwość na światło
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	
Niezbyt często	bóle mięśni, bóle stawów
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>	
Rzadko	częstomocz
Częstość nieznana	nietrzymanie moczu
<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>	
Niezbyt często	zaburzenia miesiączkowania
Częstość nieznana	zaburzenia erekcji
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	
Niezbyt często	obrzęk
Rzadko	gorączka

\* Przejściową lub trwałą utratę słuchu zgłaszano u pacjentów stosujących itrakonazol. W kilku przypadkach raporty obejmowały jednoczesne stosowanie chinidyny, która jest przeciwwskazana.

#### Dane uzyskane podczas badań klinicznych

W tabeli poniżej przedstawiono działania niepożądane stwierdzone u pacjentów uczestniczących w kontrolowanych badaniach klinicznych (zbiorcze dane), z udziałem grupy otrzymującej placebo, dotyczących stosowania produktu Orungal kapsułki w leczeniu grzybicy skóry i paznokci. Obejmuje ona wszystkie działania niepożądane (występujące z częstością 1% i powyżej) odnotowane u pacjentów otrzymujących Orungal. U około 28% pacjentów otrzymujących Orungal i około 23% pacjentów otrzymujących placebo stwierdzono wystąpienie co najmniej jednego działania niepożądanego. Poniżej zebrano raportowane działania niepożądane bez względu na ocenę przez badaczy ich związku ze stosowanym lekiem. Najczęściej obserwowane działania niepożądane dotyczyły zaburzeń żołądkowo-jelitowych

Tabela 10. Działania niepożądane występujące u pacjentów otrzymujących produkt Orungal z częstością  $\geq 1\%$

Działania niepożądane	Orungal N=929 (%)	Placebo N=661 (%)
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	5,8	5,9
Urazy	2,9	3,0
Zaburzenia układu nerwowego	5,7	6,4
Ból głowy	4,0	5,0
Zaburzenia żołądka i jelit	9,0	6,5

Działania niepożądane	Orungal N=929 (%)	Placebo N=661 (%)
Nudności	2,4	2,6
Biegunka	2,3	2,0
Ból brzucha	1,8	1,4
Niestrawność	1,7	0,9
Wzdęcie brzucha	1,3	0,5
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	2,2	1,1
Zaburzenia czynności wątroby	1,0	0,3
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	6,0	5,7
Zapalenie błony śluzowej nosa	2,0	2,1
Zakażenia górnych dróg oddechowych	1,8	1,1
Zapalenie zatok	1,7	1,2
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	5,1	2,1
Wysypka	2,5	0,6

Działania niepożądane obserwowane po wprowadzeniu produktu do obrotu

Częstość występowania działań niepożądanych ustalono na podstawie raportów spontanicznych zgłaszanych po wprowadzeniu leku do obrotu w odniesieniu do wszystkich postaci farmaceutycznych produktu Orungal przedstawiono poniżej.

Częstość i uporządkowanie grup układowo-narządowych zgodnie z terminologią MedDRA: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ) lub częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Przedstawione poniżej częstości występowania działań niepożądanych uzyskano na podstawie doniesień spontanicznych i nie odpowiadają one bardziej precyzyjnym przybliżeniom, jakie można uzyskać w badaniach klinicznych lub epidemiologicznych.

#### **Zaburzenia krwi i układu chłonnego**

Bardzo rzadko: leukopenia, neutropenia, małopłytkowość.

#### **Zaburzenia układu immunologicznego**

Bardzo rzadko: choroba posurowicza, obrzęk naczynioruchowy, reakcje anafilaktyczne, rzekomoanafilaktyczne oraz uczuleniowe.

#### **Zaburzenia metabolizmu i odżywiania**

Bardzo rzadko: hipertrójglicydemia, hipokaliemia.

#### **Zaburzenia układu nerwowego**

Bardzo rzadko: neuropatia obwodowa, parestezje, hipoestezje, ból głowy, zawroty głowy.

#### **Zaburzenia oka**

Bardzo rzadko: zaburzenia widzenia, w tym niewyraźne i podwójne widzenie.

#### **Zaburzenia ucha i błędnika**

Bardzo rzadko: szumy uszne, przejściowa lub trwała utrata słuchu.

#### **Zaburzenia serca**

Bardzo rzadko: zastoinowa niewydolność serca.

#### **Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia**

Bardzo rzadko: obrzęk płuc, duszność.

#### **Zaburzenia żołądka i jelit**

Bardzo rzadko: zapalenie trzustki, ból brzucha, wymioty, niestrawność, nudności, biegunka, zaparcia, zaburzenia smaku.



### Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Bardzo rzadko: działanie hepatotoksyczne o ciężkim przebiegu (w tym przypadki ostrej niewydolności wątroby zakończone zgonem), zapalenie wątroby, przemijające zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych.

### Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Bardzo rzadko: martwica toksyczno-rozplywna naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, ostra uogólniona osutka krostkowa, rumień wielopostaciowy, złuszczone zapalenie skóry, leukoklastyczne zapalenie naczyń, pokrzywka, łysienie, nadwrażliwość na światło, wysypka, świąd.

### Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Bardzo rzadko: bóle mięśni, bóle stawów.

### Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Bardzo rzadko: częstomocz, nietrzymanie moczu.

### Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Bardzo rzadko: zaburzenia miesiączkowania, zaburzenia erekcji.

### Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo rzadko: obrzęk, gorączka.

## 3.3. Ograniczenia

Do przeglądu kwalifikowano opracowania opublikowane wyłącznie w języku angielskim i polskim.

## 4. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych

Poniżej przedstawiono aktualny stan finansowania produktów leczniczych zawierających substancję czynną itrakonazol.

**Tabela 11. Status refundacyjny produktów leczniczych zawierających substancję czynną itrakonazol na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 25 kwietnia 2016 r.**

ZO	Grupa limitowa	UCZ	CHB	CD	WLF	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	PO	WDŚ
Ipozumax, kaps. twarde, 100 mg, 4 szt., 5909991183882	110.1. Leki przeciwgrzybicze do stosowania doustnego - pochodne triazolu - state postacie farmaceutyczne	9,87	10,36	13,82	12,08	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	-	50%	7,78
Ipozumax, kaps. twarde, 100 mg, 28 szt., 5909991183899		63,72	66,91	78,33	78,33		-	50%	39,17
Itragen, kaps. twarde, 100 mg, 28 szt., 5909990617463		64,80	68,04	79,46	79,46		zakażenia grzybicze u pacjentów po przeszczepie szpiku – profilaktyka	50%	39,73
Itrax, kaps. twarde, 100 mg, 4 szt., 5909990858255		10,80	11,34	14,80	12,08		50%	8,76	
Itrax, kaps. twarde, 100 mg, 28 szt., 5909990858262		71,82	75,41	86,83	84,56		50%	44,55	
Itrakast, kaps. twarde, 100 mg, 28 szt., 5909991140533		71,82	75,41	86,83	84,56		-	50%	44,55
Orungal, kaps., 100 mg, 4 szt. (1 blist.po 4 szt.), 5909990004317		10,02	10,52	13,98	12,08		zakażenia grzybicze u pacjentów po przeszczepie szpiku – profilaktyka	50%	7,94
Orungal, kaps., 100 mg, 28 szt. (7 blist.po 4 szt.), 5909990004331		70,20	73,71	85,13	84,56		50%	42,85	
Trioxal, kaps., 100 mg, 4 szt. (1 blist.po 4 szt.), 5909991053819		10,80	11,34	14,80	12,08		50%	8,76	
Trioxal, kaps., 100 mg, 28 szt. (4 blist.po 7 szt.), 5909991053826		75,59	79,37	90,79	84,56		50%	48,51	

ZO – zawartość opakowania; UCZ - Urzędowa cena zbytu; CHB - Cena hurtowa brutto; CD - Cena detaliczna; WLF - Wysokość limitu finansowania; PO - Poziom odpłatności; WDŚ - Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

#### **4.1. Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce**

Do dnia przekazania raportu Radzie Przejrzystości nie otrzymano danych NFZ dotyczących wydatków na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce w ocenianych wskazaniach pozarejestacyjnych. W związku z powyższym zdecydowano o przedstawieniu całkowitych wydatków na refundację leku we wskazaniach rejestracyjnych oraz pozarejestacyjnych na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 25 kwietnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2016 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2016 r. poz. 48) oraz komunikatów DGL NFZ, za ostatnie 12 miesięcy.



**Tabela 12. Zestawienie wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych na refundację leku we wskazaniach rejestracyjnych oraz pozarejestacyjnych na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 25 kwietnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2016 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2016 r. poz. 48) oraz komunikatów DGL NFZ, za ostatnie 12 miesięcy.**

Nazwa handlowa, dawka, opakowanie, kod EAN	02-2015	03-2015	04-2015	05-2015	06-2015	07-2015	08-2015	09-2015	10-2015	11-2015	12-2015	01-2016	suma	
Orungal, 100 mg, 4 kaps., 5909990004317	22 678,08	21 961,71	20 728,24	18 480,99	17 763,38	20 858,83	18 382,00	19 649,07	18 701,70	15 927,25	16 959,46	16 514,58	228 605,29	
Orungal, 100 mg, 28 kaps., 5909990004331	147 283,25	171 929,38	180 734,00	171 232,81	176 676,39	181 827,04	166 979,84	136 878,25	148 054,90	121 520,40	129 752,33	133 855,73	1 866 724,32	
Itragen, 100 mg, 28 kaps., 5909990617463	3 522,48	4 275,00	4 770,00	4 776,84	7 651,79	4 680,01	3 060,00	3 228,79	2 963,41	2 201,62	1 993,92	3 535,97	46 659,83	
Trioxal, 100 mg, 4 kaps., 5909991053819	28 555,32	29 765,40	28 708,72	24 895,55	24 407,46	27 892,54	24 937,50	25 609,16	28 814,59	24 192,42	24 197,08	23 645,70	315 621,44	
Trioxal, 100 mg, 28 kaps. (4 blist. po 7 szt.), 5909991053826	296 935,87	345 679,41	348 086,80	318 942,46	319 422,28	351 950,62	293 786,19	313 818,63	317 627,09	247 287,64	250 003,49	210 292,82	3 613 833,30	
Itrax, 100 mg, 4 kaps., 5909990858255	2 035,32	1 978,27	2 088,10	1 845,44	1 530,76	1 399,06	1 672,37	1 535,76	1 797,15	1 332,90	1 132,63	1 075,12	19 422,88	
Itrax, 100 mg, 28 kaps., 5909990858262	134 184,85	149 837,22	154 163,47	161 561,91	170 680,88	169 028,86	148 721,28	141 882,04	147 060,21	123 595,80	118 101,72	108 537,30	1 727 355,54	
Ipozumax, 100 mg, 28 szt., 5909991183899	-	-	219,92	-	-	35 865,76	41 898,48	65 055,95	67 063,81	64 363,75	66 641,23	62 186,19	403 295,09	
Ipozumax, 100 mg, 4 szt., 5909991183882	-	-	-	-	-	46,55	59,85	31,6	6,32	11,86	41,51	525,48	723,17	
Itrakast, 100 mg, 28 szt., 5909991140533	-	-	153,06	-	-	5 687,19	4 706,64	4 227,26	4 445,17	3 073,96	2 533,94	3 128,72	27 955,94	
													<b>Suma</b>	<b>8 250 196,80</b>

## 5. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 581, z późn. zm.), dnia 1.04.2016 r. pismem znak PLA.4600.207.2016.1.ISU Minister Zdrowia przekazał AOTMiT zlecenie dotyczące cyklicznego przygotowania materiałów analitycznych pozwalających ocenić zasadność dalszego finansowania ze środków publicznych substancji czynnych we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego dostępnych w ramach wykazu: A 1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym.

Niniejsze opracowanie dotyczy substancji czynnej ittrakonazol w następujących wskazaniach pozarejestacyjnych:

- zakażenia grzybicze u pacjentów po przeszczepie szpiku – profilaktyka.

### Dodatkowe informacje:

Itrakonazol w ocenianych wskazaniach był już przedmiotem oceny Agencji:

- Acyklowir, itrakonazol, flukonazol, sulfametoksazol + trimetoprim, amoksycylina, amoksycylina + kwas klawulanowy w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych. Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego. Raport Nr: AOTM-RK-434-22/2013. Warszawa, styczeń 2014 r.
- Acyklowir, itrakonazol, walgancyklowir, sulfametoksazol + trymetoprym w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych. Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego. Raport Nr: AOTM-RK-434-7/2014. Warszawa, listopad 2014 r.

Powyższe opracowania stanowią niezbędny załącznik do niniejszego opracowania. Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację powyższych opracowań.

### Problem zdrowotny

Początkowo za jedyne źródło komórek macierzystych do przeszczepiania uważano komórki szpiku kostnego. Komórki macierzyste układu krwiotwórczego mogą jednak również pochodzić z krwi obwodowej oraz pępowinowej. Dlatego obecnie używa się nazwy przeszczepianie macierzystych komórek krwiotwórczych lub przeszczepianie komórek krwiotwórczych.

### Oceniana technologia medyczna

Itrakonazol powoduje zaburzenie biosyntezy ergosterolu, który jest podstawowym składnikiem błony komórkowej grzyba. Następstwem 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.

### Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

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.

### Podsumowanie rekomendacji klinicznych

W ramach aktualizacji poprzedniego opracowania odnaleziono jedne dodatkowe rekomendacje dotyczące zastosowania profilaktyki zakażeń grzybiczych u pacjentów po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych. Wytyczne wskazują iż itrakonazol wykazał skuteczność w profilaktyce zakażeń grzybiczych jednakże jego

stosowanie jest ograniczone z uwagi na często występujące działania niepożądane ze strony układu pokarmowego.

## 6. Źródła

**Colombo 2013**

Colombo, A. L. 2013. Brazilian guidelines for the management of candidiasis - a joint meeting report of three medical societies: Sociedade Brasileira de Infectologia, Sociedade Paulista de Infectologia and Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. *Brazilian Journal of Infectious Diseases* 17:283-312.

**Ziakas 2014**

Ziakas, P. D., I. S. Kourbeti, and E. Mylonakis. 2014. Systemic antifungal prophylaxis after hematopoietic stem cell transplantation: a meta-analysis. *Clin. Ther.* 36:292-306.

## 7. Załączniki

### 7.1. Strategie wyszukiwania Agencji

MEDLINE 13.04.2016

ID	Kwerenda	Trafienia
23	Search ((Itraconazole) AND ("Bone Marrow Transplantation"[Mesh]) OR (((((Hematopoietic) AND Stem) AND Cell) AND Transplantation)) OR "Hematopoietic Stem Cell Transplantation"[Mesh])) Filters: Publication date from 2013/03/01	28
14	Search (Itraconazole) AND ("Bone Marrow Transplantation"[Mesh]) OR (((((Hematopoietic) AND Stem) AND Cell) AND Transplantation)) OR "Hematopoietic Stem Cell Transplantation"[Mesh])	186
13	Search ("Bone Marrow Transplantation"[Mesh]) OR (((((Hematopoietic) AND Stem) AND Cell) AND Transplantation)) OR "Hematopoietic Stem Cell Transplantation"[Mesh])	84416
12	Search "Bone Marrow Transplantation"[Mesh]	42220
9	Search Itraconazole	8180
8	Search (((((Hematopoietic) AND Stem) AND Cell) AND Transplantation)) OR "Hematopoietic Stem Cell Transplantation"[Mesh])	49425
7	Search (((Hematopoietic) AND Stem) AND Cell) AND Transplantation	49425
6	Search Transplantation	632500
5	Search Cell	5772714
4	Search Stem	401708
3	Search Hematopoietic	227176
2	Search "Hematopoietic Stem Cell Transplantation"[Mesh]	31154

EMBASE 13.04.2016

ID	Kwerenda	Trafienia
1	exp hematopoietic stem cell transplantation/	43246
2	Hematopoietic.af.	140729
3	Stem.af.	501403
4	Cell.af.	5177622
5	Transplantation.af.	631154
6	2 and 3 and 4 and 5	66611
7	exp bone marrow transplantation/	50577
8	1 or 6 or 7	108569
9	exp itraconazole/	24010
10	Itraconazole.af.	24780
11	9 or 10	24780
12	8 and 11	1307
23	limit 12 to yr="2013"	79

Cochrane 13.04.2016

ID	Kwerenda	Trafienia
1	MeSH descriptor: [Hematopoietic Stem Cell Transplantation] explode all trees	1103
2	Hematopoietic and Stem and Cell and Transplantation (Word variations have been searched)	1954
3	MeSH descriptor: [Bone Marrow Transplantation] explode all trees	1415
4	1 or 2 or 3	3173
5	Itraconazole (Word variations have been searched)	804
6	4 and 5 Publication Year from 2013	8

## 7.2. Wykaz publikacji wykluczonych oraz przyczyn wykluczenia

Tabela 13. Wykaz publikacji wykluczonych oraz przyczyn wykluczenia

Publikacja	Przyczyny wykluczenia
Bow, E. J., D. J. Vanness, M. Slavin, C. Cordonnier, O. A. Cornely, D. I. Marks, A. Pagliuca, C. Solano, L. Cragin, A. J. Shaul, S. Sorensen, R. Chambers, M. Kantecki, D. Weinstein, and H. Schlamm. 2015. 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 Infect. Dis.</i> 15:128.	Do przeglądu włączono do oceny skuteczności itraconazolu jedynie 3 badania, które zostały włączone do opisanego przeglądu Ziakas 2013
Doring, M., O. Blume, S. Haufe, U. Hartmann, A. Kimmig, C. P. Schwarze, P. Lang, R. Handgretinger, and I. Muller. 2014. 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.	Badanie niekomparatywne względem innej substancji czynnej lub złożonego schematu leczenia, wykluczono z uwagi na włączenie badań o wyższej jakości.
El-Cheikh, J., R. Crocchiolo, A. Vai, S. Furst, S. Bramanti, B. Sarina, A. Granata, C. Faucher, B. Mohty, S. Harbi, R. Bouabdallah, N. Vey, A. Santoro, C. Chabannon, L. Castagna, and D. Blaise. 2015. 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> 7:e2015048.	Badanie retrospektywne, wykluczono z uwagi na włączenie badań o wyższej jakości.
Gao, X., D. I. Marks, H. T. Schlamm, X. Ji, J. M. Stephens, and M. Tarallo. 2013. Association between drug tolerability and medical resource use in prophylaxis of invasive fungal infections after allogeneic hematopoietic stem cell transplant. <i>J. Med. Econ.</i> 16:1061-1070.	Wykluczono z uwagi na włączenie badań o wyższej jakości.
Jean, E.-C. 2013. Micafungin versus fluconazole or itraconazole for prophylaxis against invasive fungal infections during neutropenia in patients undergoing haplo-identical hematopoietic stem cell transplantation. <i>Blood Conference</i> :no.	Wykluczono z uwagi na włączenie badań o wyższej jakości.
Khoo, A. L., Y. J. Zhao, G. Tan, M. Teng, B. H. Tan, B. Ong, L. Y. Chai, and B. P. Lim. 2015. Network meta-analysis and cost-effectiveness analysis of triazole antifungal prophylaxis. <i>Annals of the Academy of Medicine Singapore</i> 44:S276.	Publikacja ocenia efektywność kosztową itraconazolu.
Kim, H., D. Shin, H. J. Kang, K. S. Yu, J. W. Lee, S. J. Kim, M. S. Kim, E. S. Song, M. K. Jang, J. D. Park, I. J. Jang, K. D. Park, H. Y. Shin, and H. S. Ahn. 2015. Successful empirical antifungal therapy of intravenous itraconazole with pharmacokinetic evidence in pediatric cancer patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. <i>Clin. Drug Investig.</i> 35:437-446.	Badanie retrospektywne, wykluczono z uwagi na włączenie badań o wyższej jakości.
Lin, R., X. Xu, Y. Li, J. Sun, Z. Fan, Q. Jiang, F. Huang, H. Zhou, D. Nie, Z. Guo, Y. Mao, Y. Xiao, and Q. Liu. 2014. 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> 16:286-294.	Badanie niekomparatywne względem innej substancji czynnej lub złożonego schematu leczenia, wykluczono z uwagi na włączenie badań o wyższej jakości.
Liu, F. 2013. Risk factors for recurrence of invasive fungal infection during secondary antifungal prophylaxis in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. <i>Transplant Infectious Disease</i> 15:243-250.	Publikacja nie ocenia skuteczności klinicznej itraconazolu w ocenianym wskazaniu.
Liu, Q., R. Lin, J. Sun, Y. Xiao, D. Nie, Y. Zhang, F. Huang, Z. Fan, H. Zhou, Q. Jiang, F. Zhang, X. Zhai, D. Xu, Y. Wei, J. Song, Y. Li, and R. Feng. 2014. Antifungal agents for secondary prophylaxis based on response to initial antifungal therapy in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients with prior pulmonary aspergillosis. <i>Biol. Blood Marrow Transplant</i> 20:1198-1203.	Wykluczono z uwagi na włączenie badań o wyższej jakości.
Neofytos, D. 2013. Epidemiology, outcomes, and mortality predictors of invasive mold infections among transplant recipients: A 10-year, single-center experience. <i>Transplant Infectious Disease</i> 15:233-242	Mniej niż 50% pacjentów włączonych do badania stanowili pacjenci po przeszczepie szpiku
Sanchez-Ortega, I. 2013. Cost-effectiveness of primary antifungal prophylaxis with posaconazole versus itraconazole in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. <i>Journal of Medical Economics</i> 16:736-743.	Publikacja ocenia efektywność kosztową itraconazolu.
Wang, J. F., Y. Xue, X. B. Zhu, and H. Fan. 2015. 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.	Mniej niż 50% pacjentów włączonych do analizy stanowili pacjenci po przeszczepie szpiku
Xu, S. X., J. L. Shen, X. F. Tang, B. Feng, and H. Q. Xu. 2016. Newer antifungal agents micafungin and voriconazole for fungal infection prevention during hematopoietic cell transplantation: a meta-analysis. <i>Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.</i> 20:381-390.	Do przeglądu włączono do oceny skuteczności itraconazolu jedynie badanie Huang 2012, które zostało włączone do opisanego przeglądu Ziakas 2013
Xu, S.-X. 2013. Newer antifungal agents for fungal infection prevention during hematopoietic cell transplantation: A meta-analysis. <i>Transplantation Proceedings</i> 45:407-414.	Włączono do wcześniejszego opracowania stanowiącego załącznik do niniejszego opracowania.

### **7.3. Wcześniejsze opracowania Agencji**

1. Acyklowir, itrakonazol, flukonazol, sulfametoksazol + trimetoprim, amoksycylina, amoksycylina + kwas klawulanowy w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych. Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego. Raport Nr: AOTM-RK-434-22/2013. Warszawa, styczeń 2014 r.
2. Acyklowir, itrakonazol, walgancyklowir, sulfametoksazol + trymetoprym w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych. Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego. Raport Nr: AOTM-RK-434-7/2014. Warszawa, listopad 2014 r.