



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości
nr 116/2019 z dnia 15 kwietnia 2019 roku
w sprawie substancji czynnej itraconazolum we wskazaniu
pozarejestacyjnym: zakażenia grzybicze u pacjentów
po przeszczepie szpiku – profilaktyka

Rada Przejrzystości uważa za zasadną dalszą refundację leków zawierających substancję czynną itraconazolum we wskazaniu pozarejestacyjnym: zakażenia grzybicze u pacjentów po przeszczepie szpiku – profilaktyka.

Uzasadnienie

Itrakonazol jest lekiem przeciwgrzybiczym aktywny przeciwko Candida, Aspergillus sp., i niektórym rzadkim pleśniami, a także dimorficznym grzybem i C. neoformans.

W stosunku do opinii z roku 2016 odnaleziono 3 przeglądy systematyczne (Pappel 2017, Halpern 2016, Xu 2016). Wyniki przeglądów wskazują, że w niektórych badaniach itraconazol w porównaniu z flukonazolem wykazał istotnie statystycznie mniejszą częstość infekcji grzybiczych, ale pojedyncze badania nie wykazywały różnic między porównywanymi technologiami w powyższych punktach końcowych. Nie wykazano również znamienych statystycznie różnic w przeżyciu całkowitym oraz śmiertelności związanej z inwazyjnymi infekcjami grzybiczymi lub z jakichkolwiek przyczyn. Pod względem zapobiegania inwazyjnym infekcjom grzybiczym itraconazol wykazywał skuteczność porównywalną z mykafunginą i worykonazolem. Wcześniejszy przegląd systematyczny z metaanalizą (Ziakas 2014) wskazywał, że u pacjentów po przeszczepie szpiku itraconazol w porównaniu z flukonazolem był istotnie statystycznie skuteczniejszy w zapobieganiu aspergillozie, przy częstszych wycofaniach z leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.

W zakresie bezpieczeństwa itraconazol w porównaniu z flukonazolem był związany z istotnie statystycznie częstszym występowaniem niepożądanych zdarzeń żołądkowo-jelitowych, a w porównaniu z worykonazolem lub mykafunginą z istotnie statystycznie większą częstością występowania niepożądanych zdarzeń żołądkowo-jelitowych, wątrobowych lub innych zdarzeń niepożądanych wymagających przerwania leczenia. Podczas jednoczesnego



podania itraconazolu z cyklofosfamidem i busfamidem obserwowano z kolei większą częstość zdarzeń niepożądanych ze strony nerek i wątroby.

W stosunku do opinii z roku 2016 odnaleziono osiem nowych wytycznych dotyczących pierwotnej i wtórnej profilaktyki przeciwgrzybiczej w związku z przeszczepem szpiku. Odnalezione wytyczne europejskie (ECIL, EBMT, EORTC, ICHS, ESCMID-ECMM-ERS 2018) zalecają do stosowania itraconazol w pierwotnej profilaktyce przeciwgrzybiczej u dorosłych biorców allo-HSCT przed przyjęciem się przeszczepu (z niskim i wysokim ryzykiem infekcji pleśniowych), jak i po przyjęciu się przeszczepu (z wysokim ryzykiem choroby przeszczep przeciw gospodarzowi, w umiarkowanej lub ciężkiej chorobie przeszczep przeciw gospodarzowi i/lub z intensywną immunosupresją). W wytycznej niemieckiej (AGIHO, DGHO 2016) zaleca się stosowanie itraconazolu w zapobieganiu zakażeniom pleśniowym i inwazyjnym *Candida* u pacjentów bez choroby przeszczep przeciw gospodarzowi. W jednej z trzech wytycznych amerykańskich (IDSA 2016) itraconazol zalecano jako jedną z alternatyw w profilaktyce przeciw inwazyjnej aspergillozie u osób z chorobą przeszczep przeciw gospodarzowi. Dodatkowo w amerykańskiej wytycznej NCCN 2019 wspomniano, że azole wczesnej generacji, np. itraconazol, są obecnie rzadziej stosowane ze względu na toksyczność, interakcje z lekami i ograniczone spektrum działania. W wytycznej tajwańskiej (IDST 2017) zaleca się stosowanie itraconazolu jako jednej z alternatyw w pierwotnej profilaktyce u pacjentów z allo-HSCT. W polskich wytycznych (PTOiHD 2016) dotyczących profilaktyki inwazyjnej choroby grzybiczej u dzieci, w tym po przeszczepieniu, nie odniesiono się do stosowania itraconazolu.

W niektórych wytycznych podkreśla się, że pacjenci, którzy przeszli auto-HSCT, niezależnie od warunków, są w niskim ryzyku inwazyjnej choroby grzybiczej, dlatego pierwotna profilaktyka nie jest zalecana, chociaż flukonazol powinien być rozważony, aby zapobiec zakażeniom śluzówki *Candida* podczas fazy neutropenii. (ECIL, EBMT, EORTC, ICHS 2018). W pierwotnej profilaktyce w przypadku auto-HSCT zaleca się do stosowania nystatynę, flukonazol i (w ramach alternatywy) mykafunginę. Podkreśla się również, że profilaktyka itraconazolem jest ograniczona tolerancją i wchłanianiem (IDSA 2016).

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.

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 40 ustawy z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm.)

Wykorzystane źródła danych:

1. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego „Itrakonazol we wskazaniu innym niż określone w ChPL: zakażenia grzybicze u pacjentów po przeszczepie szpiku – profilaktyka”, raport nr: OT.4321.18.2019, data ukończenia: 9 kwietnia 2019 r.