



# **Agencja Oceny Technologii Medycznych**

## **Wydział Obsługi Rady Przejrzystości**

### **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-434-5/2014

Warszawa, listopad 2014 r.

**Zastosowane skróty:**

<b>skrót</b>	<b>W języku angielskim</b>	<b>W języku polskim</b>
<b>ACEI</b>		Inhibitory konwertazy angiotensyny
<b>aGVHD</b>	Acute graft versus host disease	Ostra choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi
<b>AOTM</b>	-	Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>ARB</b>	angiotensin receptor blockers	Antagoniści receptora typu 1 dla angiotensyny II
<b>AZA</b>	Azathioprine	Azatiopryna
<b>CADTH</b>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health	-
<b>cGVHD</b>	Chronic graft versus host disease	Przewlekła choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi
<b>ChE</b>		Inhibitory esterazy
<b>ChPL</b>		Charakterystyka produktu leczniczego
<b>CMV</b>		Cytomegalowirus
<b>CPA</b>	cyclophosphamide	cyklofosfamid
<b>CsA</b>	cyclosporine	cyklosporyna
<b>CR</b>	Complete response	Odpowiedź całkowita
<b>EMG</b>		elektromiografia
<b>GKS</b>		Glikokortykosteroidy
<b>GVHD</b>	Graft versus host disease	Choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi
<b>GFR</b>	glomerular filtration rate	Wielkość przesączania kłębuszkowego
<b>INFa</b>		interferon alfa
<b>INFb</b>		interferon beta
<b>IVIG</b>	Intravenous immunoglobulin	Dożylna immunoglobulina
<b>MMF</b>	mycophenolate	Mykofenolan mofetylu
<b>MP</b>	methyprednisone	metypredyzon
<b>MTX</b>	methotrexate	metotreksat
<b>msc</b>	-	Miesiąc
<b>MVV</b>	medium vessel vasculitis	zapalenie średnich naczyń
<b>OS</b>	Overall survival	Przeżycie całkowite
<b>pc</b>		Powierzchnia ciała
<b>PE</b>		Plazmafereza
<b>PFS</b>	Progression-free survival	Przeżycie wolne od progresji
<b>PL</b>		placebo
<b>PR</b>	Partial response	Częściowa odpowiedź
<b>Pred</b>	Prednisone	Prednizon
<b>RTX</b>	rituximab	rytuksymab
<b>RZS</b>		reumatoidalne zapalenie stawów
<b>SLE</b>	systemic lupus erythematosus	Toczeń układowy
<b>SD</b>	Stable disease	Stabilizacja choroby
<b>TAC</b>	Tacrolimus	Takrolimus
<b>TU</b>	Systemic Sclerosis	Twardzina układowa
<b>WHO</b>	World Health Organisation	Światowa Organizacja Zdrowia
<b>ZF</b>		Zespół Felty'ego

## Spis treści

1.	Podstawowe informacje o wniosku .....	4
2.	Problem decyzyjny .....	5
2.1.	Problem zdrowotny .....	5
2.1.1.	Zakażenia u chorych leczonych cyklofosfamidem .....	5
2.2.	Opis świadczeń alternatywnych .....	5
2.3.	Skutki następstw stanu zdrowotnego, istotność ocenianej technologii medycznej, dowody naukowe – w opinii ekspertów klinicznych .....	5
2.4.	Istotność wnioskowanych technologii medycznych – w opinii ekspertów .....	6
2.5.	Liczebność populacji wnioskowanej .....	6
2.6.	Interwencje wnioskowane i komparatory .....	6
2.6.1.	Interwencje .....	6
2.6.2.	Wskazania zarejestrowane .....	6
2.6.3.	Interwencje stosowane obecnie w Polsce w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu .....	7
2.6.4.	Najtańsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce .....	7
2.6.5.	Najsukuteczniejsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce .....	7
2.6.6.	Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną .....	7
3.	Opinie ekspertów .....	9
3.1.	Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce .....	9
4.	Analiza kliniczna .....	9
4.1.	Metodologia analizy klinicznej .....	9
4.2.	Wyniki analizy klinicznej .....	10
4.2.1.	Profilaktyka zakażeń u chorych leczonych cyklofosfamidem – kotrymoksazol .....	10
4.3.	Bezpieczeństwo – informacje dodatkowe .....	11
5.	Rekomendacje kliniczne i refundacyjne .....	12
5.1.	Rekomendacje kliniczne .....	12
5.2.	Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych .....	14
6.	Analiza ekonomiczna .....	14
7.	Ocena wpływu na budżet płatnika publicznego .....	15
7.1.	Zestawienie rocznych kosztów stosowania wnioskowanych technologii .....	15
7.2.	Oszacowanie wielkości kosztów .....	15
7.3.	Ograniczenia i wnioski .....	15
8.	Podsumowanie .....	15
8.1.	Kluczowe informacje i wnioski z raportu .....	15
9.	Piśmiennictwo .....	18

## 1. Podstawowe informacje o wniosku

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

31.10.2014  
MZ-PLA-4610-276/ISU/14

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Profilaktyka zakażeń u chorych leczonych cyklofosfamidem: sulfametoksazol + trimetoprym

Typ zlecenia: zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego

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:

Bactrim, syrop, 200+ 40 g/5ml, 100 ml, 5909990312610  
Bactrim, zawiesina doustna, (0,2 g+0,04 g)/5 ml ml, 100 ml, 5909997198927  
Biseptol, zawiesina doustna, 200+40 mg/5ml, 100 ml, 5909990117819  
Biseptol 120, tabl., 100+20 mg, 20 tabl., 5909990117529  
Biseptol 480, tabl., 400+80 mg, 20 tabl., 5909990117611  
Biseptol 960, tabl., 800+160 mg, 10 tabl., 5909990117710

Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:

<b>Bactrim</b>	InPharm Sp. z o.o.
<b>Biseptol</b>	Medana Pharma S.A.

## 2. Problem decyzyjny

W dniu 31.10.2014 r. wpłynęło do Agencji zlecenie Ministra Zdrowia pismem z dnia 31.10.2014 r., znak MZ-PL-4610-276/ISU/14, dotyczące przygotowania opinii Rady Przejrzystości oraz materiałów analitycznych AOTM odnośnie zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.) w związku z art. 31n pkt 5 oraz art. 31s ust 6 pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 roku, Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.). Niniejsze opracowanie dotyczy zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych kotrymoksazolu (sulfametoksazol + trymetoprym) w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych: Zakażenia u chorych leczonych cyklofosfamidem - profilaktyka.

Niniejszy raport stanowi aktualizację raportu nr: AOTM-RK-434-13/2013, „Acyklowir, cyprofloksacyna, 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”, przygotowanego na potrzeby przygotowania opinii Prezesa Agencji poprzedzonej opinią Rady Przejrzystości.

### 2.1. Problem zdrowotny

#### 2.1.1. Zakażenia u chorych leczonych cyklofosfamidem

Cyklofosfamid ma właściwości cytotoksyczne i immunosupresyjne. Jest on kluczowym elementem wielu skutecznych kombinacji leków w leczeniu chłoniaków nieziarniczych, raków jajnika i guzów litych u dzieci. Stosowany jest często, jako składnik terapii adjuwantowej po operacji raka piersi w połączeniu z metotreksatem (lub doksorubicyną) i fluorouracylem. Ze względu na silne właściwości immunosupresyjne cyklofosfamid jest również używany do zapobiegania odrzucaniu przeszczepu po transplantacji. Jest skuteczny w leczeniu chorób nienowotworowych związanych z nieprawidłową odpowiedzią immunologiczną, takich jak ziarniak Wagnera, reumatoidalne zapalenie stawów i zespół nerczycowy (Brunton 2007).

W przypadku chorób o podłożu immunologicznym przypuszcza się, że zakażenia drobnoustrojami chorobotwórczymi mogą mieć wpływ na występowania nawrotów choroby podstawowej, np. w przypadku ziarniaka Wagnera (Coen 1996). W publikacji Gupta 2008 poruszono również problem wysokiej śmiertelności wśród pacjentów z toczeniem rumieniowatym leczonych cyklofosfamidem, u których stwierdzono również pneumocystozę, stanowiącą zakażenia oportunistyczne w tej grupie chorych. Pomimo tego, iż pneumocystoza u pacjentów z SLE występowała stosunkowo rzadko: 0,1588%, stanowiła ona poważne zagrożenie dla życia i zdrowia pacjentów (Gupta 2008).

### 2.2. Opis świadczeń alternatywnych

Głównym komparatorem dla kotrymoksazolu w przedmiotowych wskazaniach jest cyprofloksacyna (znajduje się na liście refundacyjnej).

### 2.3. Skutki następstw stanu zdrowotnego, istotność ocenianej technologii medycznej, dowody naukowe – w opinii ekspertów klinicznych

Tabela 1. Skutki następstw stanu zdrowotnego, istotność ocenianej technologii medycznej, dowody naukowe – w opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Stanowisko
Prof. Kazimierz Kuliczkowski – Konsultant wojewódzki w dziedzinie hematologii	Przedwczesny zgon.
Prof. Włodzimierz Sawicki, Konsultant Krajowy w dziedzinie ginekologii onkologicznej	Przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy (trwała lub przejściowa, całkowita lub częściowa), przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba, obniżenie jakości życia (trwałe lub przejściowe) w mechanizmie innym niż podany powyżej

## 2.4. Istotność wnioskowanych technologii medycznych – w opinii ekspertów

Tabela 2. Istotność wnioskowanych technologii medycznych – w opinii ekspertów

Ekspert	Stanowisko
Prof. Kazimierz Kuliczkowski – Konsultant wojewódzki w dziedzinie hematologii	Zapobiega przedwczesnemu zgonowi.
Prof. Włodzimierz Sawicki, Konsultant Krajowy w dziedzinie ginekologii onkologicznej	Zapobiega przedwczesnemu zgonowi, poprawiająca jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość.

## 2.5. Liczebność populacji wnioskowanej

Nie odnaleziono również danych epidemiologicznych dotyczących przedmiotowej populacji docelowej. Liczebność wnioskowanej populacji jest trudna do określenia ze względu na to, iż obejmuje ona wiele różnych jednostek chorobowych, które w różnym stopniu wymagają stosowania profilaktyki mającej na celu ograniczenie występowania infekcji oportunistycznych

Tabela 3. Oszacowania populacji wg ekspertów klinicznych

Ekspert	Stanowisko
Prof. Włodzimierz Sawicki, Konsultant Krajowy w dziedzinie ginekologii onkologicznej	Brak jest danych co do ilości zastosowań sulfametoksazolu z trymetoprymem.

## 2.6. Interwencje wnioskowane i komparatory

### 2.6.1. Interwencje

#### **Ko-trymoksazol**

**Grupa farmakoterapeutyczna:** chemioterapeutyki

**Kod ATC:** J 01 EE

**Postać farmaceutyczna:** tabletki, ampułki, płyn, zawiesina, syrop

**Mechanizm działania:** oba związki działają synergicznie, zaburzając różne etapy syntezy kwasu foliowego, co prowadzi do zahamowania syntezy DNA bakterii.

**Dawkowanie:** zazwyczaj 960 mg (800 + 160 mg)/2 x doba

### 2.6.2. Wskazania zarejestrowane

Biseptol można zastosować po rozważeniu stosunku korzyści i ryzyka w porównaniu z innymi dostępnymi produktami leczniczymi, sprawdzeniu danych epidemiologicznych i odporności bakterii. Wskazania lecznicze są ograniczone do zakażeń wywołanych przez drobnoustroje wrażliwe na kotrymoksazol.

Podejmując decyzje o leczeniu kotrymoksazolem należy uwzględnić oficjalne zalecenia dotyczące stosowania leków przeciwbakteryjnych. Kotrymoksazol ma następujące wskazania zarejestrowane:

- Zakażenia dróg oddechowych – nagłe zaostrenie przewlekłego zapalenia oskrzeli, w przypadku, gdy istnieją powody przemawiające za stosowaniem sulfametoksazolu i trymetoprymu zamiast jednoskładnikowego antybiotyku
- Zapalenia zatok, ostre zapalenie ucha środkowego – wyłącznie po badaniu bakteriologicznym
- Ostre i przewlekłe zakażenia układu moczowego i gruczołu krokowego.
- Zakażenia przenoszone drogą płciową: wrzód miękki.
- Zakażenia przewodu pokarmowego: dur brzuszny i paradury, czerwonka bakteryjna, cholera (jako leczenie wspomagające obok uzupełniania płynów i elektrolitów), biegunka podróży wywołana przez enterotoksyczne szczepy *E. coli*.
- Inne zakażenia bakteryjne (możliwe leczenie w połączeniu z innymi antybiotykami), na przykład nokardioza.

W zakażeniach nerek i dróg moczowo-płciowych (zwłaszcza odmiedniczkowe zapalenie nerek i zapalenie gruczołu krokowego) oraz zapobieganiu zakażeniom nawracającym, ponadto w zakażeniach dróg oddechowych, m.in. leczniczo i zapobiegawczo w zapaleniu płuc wywołanym przez *Pneumocystis carinii* (najczęstsza przyczyna zgonów pacjentów leczonych immunosupresyjnie, w tym także chorych na AIDS), Zakażenia dróg oddechowych, zapalenia ucha środkowego, zapalenie zatok. Zaostrzenia przewlekłego zapalenia oskrzeli, wywołane m.in. przez *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis*. Leczenie oraz zapobieganie zapaleniu płuc wywołanemu przez *P. jiroveci*. Zakażenia układu moczowo-płciowego. Rzeżączka, w przypadku nadwrażliwości na  $\beta$ -laktamy, także w rzeżączkowym zapaleniu jamy ustnej i gardła lub odbytnicy i odbytu. Wrzód miękkiej. Ziarniniak pachwinowy (weneryczny). Zakażenia przewodu pokarmowego: cholera, dur brzuszny, paradury, czerwotka bakteryjna, zakażenia pałeczkami *Shigella*, biegunka podróżnych, nieżyt żołądka i jelit wywołany przez enterotoksyczne szczepy *E. coli*. Inne zakażenia lub zarażenia: nokardioza, toksoplazmoza. (Podlewski 2009).

### 2.6.3. Interwencje stosowane obecnie w Polsce w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu

Tabela 4. Interwencje stosowane obecnie w Polsce w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu

Ekspert	Stanowisko
Prof. Kazimierz Kuliczkowski – Konsultant wojewódzki w dziedzinie hematologii	Zależnie od stopnia ryzyka różne leki przeciwbakteryjne, przeciwwirusowe i przeciwgrzybicze.

### 2.6.4. Najtańsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce

Tabela 5. Najtańsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce

Ekspert	Stanowisko
Prof. Kazimierz Kuliczkowski – Konsultant wojewódzki w dziedzinie hematologii	Wnioskowane interwencje są interwencjami najtańszymi, tj. cyprofloksacyna i kotrymoksazol.

### 2.6.5. Najskuteczniejsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce

Tabela 6. Najskuteczniejsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce

Ekspert	Stanowisko
Prof. Włodzimierz Sawicki, Konsultant Krajowy w dziedzinie ginekologii onkologicznej	Najbardziej rekomendowane jest w zapobieganiu zakażeń u pacjentów leczonych immunosupresyjnie jest m.in. zastosowanie trymetoprymu z sulfametoksazolem. Związane jest to szerokim spektrum działania, wysoką skutecznością również w zapobieganiu zakażeniom oportunistycznym

### 2.6.6. Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną

Zestawienie dotychczasowych stanowisk i uchwał Rady Przejrzystości dla tematów, które merytorycznie wiążą się z dokonywaną oceną przedstawia poniższa tabela.

Tabela 7. Uchwały i stanowiska Rady Konsultacyjnej, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną

Uchwała/Stanowisko Rady Konsultacyjnej	Treść
<b>Opinia Rady Przejrzystości nr 110/2012 z dnia 18 czerwca 2012 r.</b> w sprawie objęcia refundacją leków hematologicznych i hematookologicznych określonych w załączniku do pisma o sygn. MZ-PLR-460-14910-31/DG/12 w zakresie wskazań do stosowania odmiennych niż określone w ChPL	Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leków hematologicznych i hematookologicznych, 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. <b>Uzasadnienie:</b> Zdaniem Rady istotność wskazań (stanów klinicznych), w których stosowane są leki hematologiczne i hematookologiczne, określone w załączniku do pisma o sygn. MZ-PLR-460-14910-31/DG/12 uzasadnia objęcie ich refundacją
<b>Opinia Rady Przejrzystości nr 54/2012 z dnia 23 kwietnia 2012 r.</b> w sprawie objęcia refundacją leków w zakresie wskazań do stosowania odmiennych niż określone w ChPL, wg wykazu stanowiącego załącznik	Rada uważa za zasadne objęcie refundacją leków w zakresie wskazań do stosowania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, wg wykazu stanowiącego załącznik do pisma Ministra Zdrowia o sygn. MZ-PLS-460-13602-16/AP/12. <b>Uzasadnienie:</b> Ze względu na fakt, że przedmiotowe produkty lecznicze są wszystkie lekami generycznymi produktów już objętych refundacją w takim samym zakresie zastosowania off-label, Agencja odstąpiła od oceny efektywności klinicznej – zasadne jest założenie, że produkty



Uchwała/Stnowisko Rady Konsultacyjnej	Treść
do pisma Ministra Zdrowia o sygn. MZ-PLS-460-13602-16/AP/12	<p>generyczne nie wnoszą dodatkowej korzyści klinicznej w porównaniu z refundowanymi odpowiednikami, natomiast korzyść z ich włączenia do wykazu świadczeń gwarantowanych wynika z potencjalnych oszczędności dla płatnika publicznego, związanych z zastępowaniem droższych produktów leczniczych przez produkty o niższych cenach.</p> <p>Rada Przejrzystości zauważa, że w przypadku produktów leczniczych posiadających refundowany w tym samym wskazaniu odpowiednik lub inny produkt leczniczy, nie jest spełnione kryterium art. 40 ust. 1 ustawy o refundacji: „brak innych możliwych do zastosowania w danym stanie klinicznym procedur medycznych finansowanych ze środków publicznych”.</p> <p>Wszystkie oceniane leki zawierają substancje czynne obecne już w produktach aktualnie finansowanych ze środków publicznych, w większości we wskazaniach pozarejestacyjnych wymienionych w zleceniu.</p>
<p><b>Opinia Rady Przejrzystości nr 30/2014 z dnia 27 stycznia 2014 r.</b> w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: aciclovirum, itraconazolum, fluconazolum, sulfamethoxazolum + trimethoprimum, amoxicillinum, amoxicillinum + acidum clavulanicum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne finansowanie produktów leczniczych zawierających substancje czynne: aciclovirum, itraconazolum, fluconazolum, sulfamethoxazolum+trimethoprim w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podania odmiennych niż określone w ChPL dotyczącego wskazania – „Leczenie profilaktyczne u pacjentów z zaburzeniami odporności lub chorobami rozrostowymi układu krwiotwórczego”.</p> <p>Natomiast Rada uważa za zasadne finansowanie produktów leczniczych zawierających:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• aciclovirum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podania odmiennych niż określone w ChPL w następujących wskazaniach, profilaktyka zakażeń wirusami Herpes simplex po autologicznym lub allogenicznym przeszczepie szpiku, profilaktyka zakażeń wirusami Herpes simplex u biorców przeszczepów, profilaktyka zakażeń Herpes simplex u pacjentów z chorobami rozrostowymi układu krwiotwórczego;</li> <li>• itraconazolum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podania odmiennych niż określone w ChPL w następujących wskazaniach, profilaktyka zakażeń grzybiczych po autologicznym lub allogenicznym przeszczepie szpiku;</li> <li>• fluconazolum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podania odmiennych niż określone w ChPL w następujących wskazaniach, profilaktyka zakażeń grzybiczych u pacjentów z allotransplantacją szpiku i u pacjentów z przewlekłą białaczką limfatyczną otrzymujących analogi puryn lub alemtuzumab;</li> <li>• sulfamethoxazolum+trimethoprim w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podania odmiennych niż określone w ChPL w następujących wskazaniach, profilaktyka zakażeń Pneumocystis jirovecii po przeszczepie szpiku lub u pacjentów z udokumentowanym niedoborem odpowiedzi komórkowej np. /CD4 poniżej 200 komórek/ml/.</li> </ul> <p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie produktów leczniczych zawierających substancje czynne: amoxicillinum, amoxicillinum + acidum clavulanicum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego we wskazaniu „Profilaktyka zakażeń w pierwotnych niedoborach odporności”.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> Dostępne badania naukowe i przeglądy systematyczne wskazują, iż wymienione w stanowisku substancje czynne są użytecznym środkiem w profilaktyce zakażeń u osób z określonymi niedoborami odporności. Profil bezpieczeństwa tych substancji czynnych został dobrze poznany. Za finansowaniem wymienionych substancji czynnych we wskazaniach poza CHPL zaproponowanych przez Radę przemawia również opinia ekspertów klinicznych oraz rekomendacje polskich i międzynarodowych towarzystw naukowych, a także wydane już stanowiska Rady Przejrzystości w tym zakresie.</p>
<p><b>Opinia Rady Przejrzystości nr 374/2013 z dnia 16 grudnia 2013 r.</b> w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: sulfamethoxazolum + trimethoprimum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie produktu leczniczego sulfamethoxazolum + trimethoprimum w zakresie wskazań odmiennych niż określonych w ChPL-Zakażenia u chorych leczonych cyklofosfamidem.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> Pomimo skąpych danych z piśmiennictwa (przegląd systematyczny Gupta 2008) wieloletnie doświadczenie kliniczne potwierdza skuteczność produktu leczniczego sulfamethoxazolum + trimethoprimum w profilaktyce i leczeniu zakażeń oportunistycznych u pacjentów leczonych cyklofosfamidem. Stosowanie profilaktyki kotrymoksazolem u pacjentów z grupy podwyższonego ryzyka jest obecnie obowiązującym standardem w trakcie leczenia cyklofosfamidem.</p>
<p><b>Opinia Rady Przejrzystości nr 329/2013 z dnia 2 grudnia 2013 r.</b> 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</p>	<p>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.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> Rada nie znalazła danych uzasadniających zmianę stanowiska z dnia 18 czerwca 2012r. 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.</p>



### 3. Opinie ekspertów

Tabela 8. Opinie polskich ekspertów, własne stanowisko w kwestii finansowania ze środków publicznych.

Ekspert	Stanowisko
Prof. Kazimierz Kuliczkowski – Konsultant wojewódzki w dziedzinie hematologii	Profilaktyka zakażeń u chorych leczonych cyklofosfamidem: Tak
Prof. Włodzimierz Sawicki, Konsultant Krajowy w dziedzinie ginekologii onkologicznej	<p>Profilaktyka zakażeń u chorych leczonych cyklofosfamidem – sulfametoksazol +trymetoprym</p> <p>W mojej opinii profilaktyka zakażeń w trakcie chemioterapii immunosupresyjnej ma zastosowanie, które w praktyce ośrodków zajmujących się tak specyficzną procedurą jest sprawdzone. Szczególną rolę odgrywa profilaktyka pneumocystozy przez okres 6 miesięcy po leczeniu immunosupresyjnym. Z uwagi na wysoką skuteczność trymetoprymu z sulfametoksazolem ma w tych przypadkach szczególne zastosowanie. Wydaje się, że w przypadku profilaktyki zastosowania preparatu dobrze tolerowanego, możliwość kontynuacji podawania drogą doustną jest znaczące.</p> <p>Przesłanki za finansowaniem:</p> <p>We wskazaniu: profilaktyka zakażeń preparatem sulfametoksazol +trymetoprym u chorych leczonych chemioterapeutykami m. in. cyklofosfamidem z zaburzeniami układu odpornościowego Lek ten mam stosunkową dobrą tolerancję. Możliwe są różne drogi podania, szerokie spektrum – silne synergistyczne działanie dwóch substancji zwalcza większość bakterii. Skojarzeni dwóch substancji powoduje działanie leku nawet w przypadku oporności na jedną z składowych. profilaktyki zakażenia Pneumocystis jiroveci narażonych pacjentów z zaburzeniami układu odpornościowego.</p> <p>Przesłanki przeciw finansowaniu:</p> <p>Problem stanowi narastające oporność wcześniej wrażliwych bakterii np. Hemophilus Influenze. Podstawą jest monitorowanie zakażeń i terapia celowana. Wątpliwe zastosowanie w przypadku neutropenii, ponieważ może opóźniać odnowę szpiku kostnego.</p>

#### 3.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Tabela 9 Wyciąg z Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2013 r. (poziom finansowania: 50%)

Subst. cz.	Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Cena detal.	Limit	Zakres wskazań objętych refundacją
Sulfamethoxazolium + Trimethoprimum	Bactrim, syrop, 200+ 40 g/5ml, 100 ml, 5909990312610	100.2, i 100. 1, Sulfametoksazol + trymetoprym do stosowania doustnego - postaci płynne i postaci stałe	12,96	12,71	Profilaktyka zakażeń u chorych leczonych cyclophosphamidem
	Bactrim, zawiesina doustna, (0,2 g+0,04 g)/5 ml ml, 100 ml, 5909997198927		13,53	12,71	
	Biseptol, zawiesina doustna, 200+40 mg/5ml, 100 ml, 5909990117819		12,71	12,71	
	Biseptol 120, tabl., 100+20 mg, 20 tabl., 5909990117529		10,66	5,14	
	Biseptol 480, tabl., 400+80 mg, 20 tabl., 5909990117611		20,56	20,56	
	Biseptol 960, tabl., 800+160 mg, 10 tabl., 5909990117710		20,56	20,56	

### 4. Analiza kliniczna

#### 4.1. Metodologia analizy klinicznej

Niniejszy raport stanowi aktualizację raportu nr: AOTM-RK-434-13/2013, „Acyklowir, cyprofloksacyna, 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”, przygotowanego na potrzeby przygotowania opinii Prezesa Agencji poprzedzonej opinią Rady Przejrzystości. W ramach aktualizacji raportu powtórzono poprzednią strategię wyszukiwania i zawężono analizę wyników do badań opublikowanych po dacie poprzedniego wyszukiwania.

Analitycy AOTM przeprowadzili wyszukiwanie w bazach: PubMed, Embase i Cochrane Library. Dodatkowo przeszukano strony instytucji publikujących wytyczne kliniczne. Wyszukiwanie ukierunkowano na identyfikację już istniejących niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych. Zidentyfikowane przeglądy systematyczne stanowiły podstawę do oceny skuteczności interwencji. Dodatkowo w trakcie przeprowadzanej selekcji badań pierwotnych wyszukiwano badania opublikowane po dacie wyszukiwania we włączonych przeglądach systematycznych. Jeśli w wyniku systematycznego

wyszukiwania nie zostały zidentyfikowane badania wtórne oraz RCT, włączone zostały do analizy badania obserwacyjne, badania typu case series (niekomparatywne), oceniające analizowaną interwencję.

Celem wyszukiwania było również zidentyfikowanie analiz ekonomicznych opartych na przeglądzie systematycznym, rekomendacji finansowych oraz rekomendacji klinicznych.

Strategia wyszukiwania w elektronicznych bazach danych przeprowadzono z zachowaniem możliwie najwyższej czułości.

Sprawdzone zostały również doniesienia 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.

Pierwszy etap doboru badań – obejmował selekcję na podstawie tytułów i abstraktów, drugi – na podstawie pełnych tekstów publikacji. Choć dołożono starań, by odszukać wszelkie dostępne dowody, wyszukiwanie nie spełnia warunków przeglądu systematycznego.

**Tabela 10 Kryteria włączenia oraz wykluczenia**

Opis	Komentarz
<b>Profilaktyka zakażeń u chorych leczonych cyklofosfamidem</b>	
<u>Populacja:</u> Pacjenci leczeni cyklofosfamidem	-
<u>Interwencja:</u> kotrymoksazol	Stosowany jako profilaktyka.
<u>Komparator:</u> Dowolny refundowany komparator lub placebo	Jeśli w wyniku wyszukiwania badania bezpośrednio porównujące kotrymoksazol z komparatorem nie zostaną zidentyfikowane, badania bez grupy kontrolnej zostaną włączone do analizy.
<u>Rodzaj badania:</u> opracowania wtórne (przeglądy systematyczne, analizy ekonomiczne oparte na przeglądzie systematycznym), rekomendacje finansowe, badania pierwotne o najwyższym poziomie wiarygodności, jeśli wiarygodne i aktualne przeglądy systematyczne nie zostaną zidentyfikowane, lub zidentyfikowane zostaną badania pierwotne niewłączone do przeglądu systematycznego. Do analizy włączano badania pełnotekstowe.	Do przeglądu włączane zostaną dowody o najwyższym poziomie wiarygodności. Jeśli badania RCT z <i>follow up</i> umożliwiającym wnioskowanie o skuteczności i bezpieczeństwie nie zostaną zidentyfikowane, badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej zostaną włączone do analizy. Jeśli badania obserwacyjne nie zostaną znalezione, opisy serii przypadków zostaną włączone.
<u>Filtry:</u> język angielski oraz polski	-
<u>Punkty końcowe:</u> Włączone zostaną badania, w których analizowane będą następujące istotne klinicznie punkty końcowe: śmiertelność, odpowiedź na leczenie, jakość życia, inne, działania niepożądane.	-

W ramach przeglądu literatury nie odnaleziono jakichkolwiek badań klinicznych oceniających skuteczność profilaktyki kotrymoksazolem u pacjentów leczonych cyklofosfamidem. Zidentyfikowano natomiast jeden przegląd systematyczny literatury wraz z wynikami badania ankietowego amerykańskich reumatologów (Gupta 2008) pośrednio odnoszący się do profilaktyki kotrymoksazolem u pacjentów z toczeniem rumieniowatym leczonych cyklofosfamidem, który włączono do analizy klinicznej. Ponadto odnaleziono analizę kosztów-efektywności stosowania profilaktyki kotrymoksazolem przeciw pneumocystozie u pacjentów z ziarniakiem Wagnera, którą włączono do analizy ekonomicznej. Należy mieć na uwadze, iż ziarniak Wagnera, stanowi jedynie część populacji opisanej zleceniem a leczenie podstawowe (cyklofosfamid?) nie zostało sprecyzowane.

## 4.2. Wyniki analizy klinicznej

### 4.2.1. Profilaktyka zakażeń u chorych leczonych cyklofosfamidem – kotrymoksazol

W ramach przeglądu literatury nie odnaleziono jakichkolwiek badań klinicznych oceniających skuteczność profilaktyki kotrymoksazolem u pacjentów leczonych cyklofosfamidem. Należy jednak mieć na uwadze, iż tak postawione wskazanie, zgodne ze zleceniem MZ, dotyczy bardzo szerokiej grupy pacjentów o znacznym zróżnicowaniu pod względem chorobowym. Cyklofosfamid, zgodnie z ChPL stosowany jest w monoterapii lub leczeniu skojarzonym w następujących chorobach:

- Białaczki: ostra lub przewlekła białaczka limfoblastyczna/limfocytowa i białaczka szpikowa.
- Chłoniaki złośliwe: ziarnica złośliwa (choroba Hodgkina), chłoniak niezziarniczny, szpiczak mnogi,

- Lite guzy złośliwe wywołujące lub niewywołujące przerzutów: rak jajnika, rak piersi, drobnokomórkowy rak płuc, neuroblastoma (nerwiak niedojrzały), mięsaka Ewinga, mięśniakomięsak prążkowany u dzieci, kostniakomięsak, ziarniniak Wegenera.
- Leczenie immunosupresyjne w przeszczepach organów, jako bodziec warunkujący, poprzedzający alogeniczny przeszczep szpiku kostnego: ciężka anemia aplastyczna, ostra białaczka szpikowa i ostra białaczka limfoblastyczna, przewlekła białaczka szpikowa (ChPL Endoxan).

Kotrymoksazol z kolei, stosowany jest w leczeniu zakażeń bakteryjnych po rozważeniu stosunku korzyści do ryzyka w porównaniu z innymi dostępnymi produktami leczniczymi (ChPL Bactrim). W praktyce lekarskiej stosuje się kotrymoksazol w profilaktyce zakażeń bakteryjnych w stanach obniżonej odporności. Podlewski wskazuje, iż kotrymoksazol stosuje się w zapobieganiu zakażeniom nawracającym i zapobiegawczo w zapaleniu płuc wywołanym przez *Pneumocystis carinii* (najczęstsza przyczyna zgonów pacjentów leczonych immunosupresyjnie, w tym także chorych na AIDS), i przez *P. jiroveci* (Podlewski 2009).

W związku z tym, iż nie odnaleziono badań klinicznych ukierunkowanych na ocenę skuteczności profilaktyki zakażeń u chorych leczonych cyklofosfamidem z użyciem kotrymoksazolu, zdecydowano o przedstawieniu wyników publikacji Gupta 2008.

W celu pełniejszego odniesienia się do zlecenia zdecydowano o rozszerzeniu przeszukiwania rekomendacji klinicznych i wytycznych leczenia o wytycznych profilaktyki zakażeń u pacjentów w stanach obniżonej odporności, którego wyniki przedstawiono w rozdziale dotyczącym rekomendacji klinicznych.

Publikacja Gupta 2008, zawiera przegląd systematyczny literatury w kierunku częstości występowania zakażeń *Pneumocystis jiroveci* u pacjentów z toczniem układowym oraz badanie ankietowe reumatologów pracujących na terenie Stanów Zjednoczonych Ameryki Północnej w kierunku ustalenia częstości stosowania kotrymoksazolu w profilaktyce zakażeń oportunistycznych u pacjentów z toczniem rumieniowatym. Przegląd literatury wskazał na niski odsetek występowania zakażeń oportunistycznych wśród pacjentów z toczniem układowym leczonych cyklofosfamidem (15,88 na 10 000 pacjentów z toczniem układowym). Jednocześnie badanie ankietowe reumatologów wykazało, że profilaktyka zakażeń z użyciem kotrymoksazolu stosowana jest w ok. połowie przypadków.

Autorzy badania wskazują na szerokie spektrum działań niepożądanych spowodowanych stosowaniem kotrymoksazolu, które nie pozwala na jednoznaczne określenie korzyści stosowania profilaktyki w tej grupie chorych. Autorzy wskazują jednak na celowość stosowania profilaktyki kotrymoksazolem wśród pacjentów z grupy podwyższonego ryzyka (Gupta 2008).

#### 4.3. Bezpieczeństwo – informacje dodatkowe

Dosyć często występują zaburzenia żołądkowo-jelitowe i skórne objawy uczulenia. Znacznie rzadziej obserwuje się pęcherzowy rumień wielopostaciowy, martwicę toksyczno-rozplywna naskórka, nadwrażliwość na światło. Ponadto mogą wystąpić zaburzenia hematologiczne, zapalenie wątroby, wstrząs anafilaktyczny, obrzęk Quinckiego, zaburzenia czynności nerek, jałowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych. Duże dawki zwłaszcza u pacjentów wyniszczonych, mogą powodować krystalurię. Dożylny wlew dużych dawek mogą być przyczyną hiponatremii. W zakażeniu *Pneumocystis carinii* u chorych na AIDS nasila się działanie niepożądane ko-trymoksazolu (Podlewski 2009).

Niektóre badania epidemiologiczne sugerują, że ekspozycja na sulfametoksazol / trimetoprym w czasie ciąży może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem wad wrodzonych, zwłaszcza wad cewy nerwowej, wad wrodzonych układu krążenia, wad układu moczowego. Rzadko dochodzi do silnych reakcji alergicznych, w tym do zespołu Stevensa-Johnsona, martwicy toksyczno-rozplywna naskórka, piorunującej martwicy wątroby, agranulocytozy, niedokrwistość aplastyczna i innych. Sulfametoksazol może powodować małopłytkowość indukowaną, trimetoprym może powodować zaburzenia o podłożu immunologicznym. Małopłytkowość zwykle ustępuje w ciągu tygodnia po odstawieniu kotrymoksazolu (FDA 2013).

W jednym badaniu randomizowanym zaobserwowano brak skuteczności leczenia skojarzonego z leukoworyną w kierunku leczenia zakażeń *Pneumocystis jiroveci* (zapalenie płuc). U pacjentów zakażonych HIV z *Pneumocystis jiroveci* z zapaleniem płuc obserwowano niepowodzenie leczenia i wysoką śmiertelność. Zgłoszono następujące ostrzeżenia dotyczące stosowania kotrymoksazolu: możliwość wystąpienia nadwrażliwości oraz poważnych reakcji alergicznych, trombocytopenia, infekcje szczepami *Streptococcus*, gorączka reumatyczna, infekcje szczepami *Clostridium*, związane z występowaniem biegunki (FDA 2012).

## 5. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne

Zgodnie z argumentacją przedstawioną w analizie klinicznej w celu pełniejszego odniesienia się do zlecenia zdecydowano o rozszerzeniu przeszukiwania rekomendacji klinicznych i wytycznych leczenia o wytycznych profilaktyki zakażeń u pacjentów w stanach obniżonej odporności. Odnaleziono łącznie 9 rekomendacji klinicznych dotyczących profilaktyki pacjentów w stanach obniżonej odporności z zastosowaniem kotrymoksazolu. Odnalezione rekomendacje dotyczyły następujących problemów zdrowotnych: pacjenci po przeszczepie komórek krwiotwórczych, pacjenci ze śródmiąższowym zapaleniem płuc, neutropenia, zapalenie naczyń związane z występowaniem przeciwciał przeciw cytoplazmie neutrofilów, pierwotne niedobory odporności. Kotrymoksazol rekomendowany jest ze względu na szerokie spektrum działania i wysoką skuteczność, szczególnie w odniesieniu do profilaktyki pneumocystozy.

### 5.1. Rekomendacje kliniczne

Tabela 11. Rekomendacje kliniczne

Autorzy, przedmiot, metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja
<p><b>FHCRC / SCCA 2014; USA</b>, Wytyczne dotyczące długotrwałej profilaktyki zakażeń oportunistycznych u pacjentów po przeszczepie komórek krwiotwórczych Przegląd systematyczny (FHCRC / SCCA) Fred Hutchinson Cancer Research Center i Seattle Cancer Care Alliance</p>	<p>Pneumocystis jiroveci pneumonia (PCP) Wszyscy pacjenci po przeszczepie powinni otrzymywać profilaktykę PCP max do 6 miesiąca po przeszczepie. Preferowanym lekiem jest kotrymoksazol. Dawkowanie: dorośli: 1 tabletkę o podwójnej dawce doustnie / 2 x dzień przez dwa kolejne dni / tygodniowo dzieci &gt; 20 kg: 1 tabletkę doustnie / 2 x dzień przez dwa kolejne dni / tygodniowo dzieci &lt; 20 kg: 5 mg/kg/dzień przez w dwóch podzielonych dawkach przez dwa kolejne dni / tygodniowo Bakterie otoczkowe Rekomendowaną profilaktyką jest kotrymoksazol ze względu na dużą oporność bakterii na penicylinę. Jeśli kotrymoksazol nie jest tolerowany zaleca się terapię dapsonem.</p>
<p><b>Tomblin 2009; USA</b>, Wytyczne dotyczące profilaktyki zakażeń oportunistycznych u pacjentów po przeszczepie komórek krwiotwórczych Systematyczny przegląd literatury i konsens ekspertów ASBMT (American Society of Blood and Marrow Transplantation)</p>	<p>Preferowanym schematem leczenia w profilaktyce PCP wśród pacjentów po przeszczepie komórek krwiotwórczych jest kotrymoksazol, z uwagi na wyższą skuteczność niż pentamidyna w aerozolu, doustnie stosowany dapson lub atowakwon (A-II). Kotrymoksazol wykazuje działanie profilaktyczne w kierunku następujących patogenów: Toxoplasma, Nocardia, Plasmodium i inne.</p>
<p><b>Thoracic 2008</b>, Wytyczne dla lekarzy dotyczące terapii pacjentów ze śródmiąższowym zapaleniem płuc i przyjmujących cyklofosfamid Brak danych</p>	<p>Profilaktyka kotrymoksazolem wykazała się efektywnością kosztową w leczeniu chorych z chorobą Wegnera, nie wykazano efektywności kosztowej w odniesieniu do profilaktyki chorych ze śródmiąższowym zapaleniem płuc</p>
<p><b>Klaudel-Dreszel 2007</b>, Diagnostyka i postępowanie w przewlekłej neutropenii u dzieci (autorzy wskazują, iż może być związana z PNO). Brak danych.</p>	<p>W przebiegu przewlekłej neutropenii u dzieci w wieku &lt;12 miesięcy, profilaktyka przeciwbakteryjna jest niezbędna; u starszych dzieci, powinna być rozważna indywidualnie. Antybiotyk jest zwykle stosowany w pojedynczej dziennej dawce, np. amoksycylina – 20 mg/kg ciała/dzień.</p>
<p><b>Menahem 2007</b>, Terapia zapalenia naczyń związanego z występowaniem przeciwciał przeciw cytoplazmie neutrofilów Przegląd systematyczny literatury</p>	<p>Długotrwałe podawanie kotrymoksazolu może obniżyć częstość występowania chorób górnych dróg oddechowych u pacjentów z chorobą Wegnera, nie wykazano obniżenia częstości występowania chorób innych organów. (Poziom II)</p>
<p><b>Kruger 2005; Niemcy</b>, Wytyczne dotyczące profilaktyki zakażeń oportunistycznych u pacjentów po przeszczepie komórek krwiotwórczych Systematyczny przegląd literatury (AGIHO) Infectious Diseases Working Party of the German Society of Haematology and Oncology</p>	<p>Profilaktyka w kierunku PCP u pacjentów po allogenicznym przeszczepie komórek krwiotwórczych powinna trwać 6 miesięcy. Lekiem z wyboru jest kotrymoksazol (A-II) Pacjenci otrzymujący profilaktykę PCP przy użyciu kotrymoksazolu są odporni na zakażenia pneumokokowe (B-III). Lekami sugerowanymi w profilaktyce toksoplazmozy są: kotrymoksazol, kiindamycyna, pirymetamina z leukoworiną. Jednakże nie ustalono konsensu dotyczącego najlepszej terapii.</p>
<p><b>Bonilla 2005</b>, Wytyczne dotyczące diagnostyki i postępowania pierwotnych</p>	<p>Ogólne wskazania dla terapii pierwotnych niedoborów odporności: Wskazane są 4 główne typy terapii:</p>

Autorzy, przedmiot, metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja
<p>niedoborów odporności</p> <p>Konsensus ekspertów AAAAI (American Allergy, Asthma and Immunology), ACAAI (American College of Allergy, Asthma and Immunology) i JCAAI (Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology) w oparciu o dostępne dowody naukowe (PubMed)</p>	<p>- przeszczep szpiku kostnego lub terapia genowa</p> <p>- dożylna terapia substytucyjna immunoglobulinami (IVIG)</p> <p>- podskórna terapia substytucyjna immunoglobulinami (SCIG)</p> <p>- profilaktyka przeciwdrobnoustrojowa dla każdego patogenu, na którego jest wrażliwy nosiciel i terapia profilaktyczna jest dostępna oraz szczepienia, jeśli odpowiednie.</p> <p>Algorytm postępowania – patrz rysunek poniżej.</p> <p>6-2. Dla pacjentów z XLA, ARA lub CVID, zaleca się rozpoczęcie terapii immunoglobulinami (IVIG lub SCIG) w momencie diagnozy. Wielu ekspertów rekomenduje rutynowe rozpoczęcie profilaktyki antybiotykowej w tym samym okresie. Część ekspertów stosuje profilaktykę antybiotykową, gdy terapia immunoglobulinami nie może być zastosowana lub występują inne schorzenia, jak np. rozstrzenie oskrzeli.</p> <p>6-5. Profilaktyka przeciwdrobnoustrojowa i szczepienia mogą być odpowiednie, w zależności od specyficznego defektu.</p> <p>6-6. Profilaktyka przeciwdrobnoustrojowa jest niezbędna dla defektów fagocytów i powinna być rozważona w niedoborze dopełniacza.</p> <p>Rekomendacje szczegółowe (przedstawiono te odnoszące się do profilaktyki zakażeń):</p> <p>Stanowisko 21: W lekkich niedoborach przeciwciał, początkowo stosuje się profilaktykę antybiotykową (siła dowodu C).</p> <p>Występująca infekcja powinna być leczona agresywnie, po ustąpieniu można kontynuować stosowanie antybiotyków, jako terapii prewencyjnej. Brak jest badań kontrolowanych porównujących skuteczność profilaktyki antybiotykowej u pacjentów z PNO. Schematy dawkowania pochodzą z badań nad prewencją zapalenia ucha środkowego u dzieci:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) sulfoxazol – 50 mg/kg dziennie</li> <li>2) amoksycylina – 20 mg/kg dziennie lub 2x po 10 mg/kg</li> <li>3) kotrymoksazol 3-5 mg/kg (trimetoprym) raz dziennie lub 2x dziennie w podzielonej dawce</li> <li>4) azytromycyna – 10 mg/kg tygodniowo</li> </ol> <p>Stanowisko 67: Agresywna terapia przeciwdrobnoustrojowa i profilaktyka jest często zalecana w SIGAD. (siła dowodu C).</p> <p>Nie jest znana konkretna terapia SIGAD. Część pacjentów z częstymi infekcjami może odnieść korzyść z długoterminowej profilaktyki przeciwdrobnoustrojowej.</p> <p>Stanowisko 97: Profilaktyka przeciwbakteryjna i stosowanie IL-2 może być rozważona w terapii ICD4L. (siła dowodu C)</p> <p>Profilaktyka przeciwdrobnoustrojowa powinna być dobrana indywidualnie. Nie ma danych dotyczących dawkowania w tej populacji pacjentów – można przyjąć dawkowanie ustalone dla pacjentów z infekcją HIV.</p> <p>Stanowisko 136: Profilaktyka przeciwdrobnoustrojowa i/lub terapia substytucyjna immunoglobulinami może być wskazana w A-T i zblizonych schorzeniach.</p> <p>Kliniczna manifestacja A-T we wczesnym okresie jest najbardziej zbliżona do deficytów przeciwciał ( nawracające zatokowo-płucne infekcje bakteryjne) i znajdują tu zastosowanie zbliżone wskazania terapeutyczne. Funkcje immunologiczne powinny być oceniane okresowo, gdyż mogą się z czasem pogorszyć.</p>
<p><b>Dykwicz 2001; USA,</b> Zapobieganie infekcjom oportunistycznym u pacjentów po przeszczepie komórek krwiotwórczych Przegląd systematyczny literatury</p>	<p>Pierwsza linia profilaktyki pneumocystozy obejmuje kotrymoksazol (A-II). Niektóre źródła rekomendują rozpoczęcie profilaktyki kotrymoksazolem 1-2 tygodnie przed transplantacją (C-III)</p>



## 5.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

Przeszukano strony agencji HTA oraz organizacji działających w ochronie zdrowia. Odnaleziono 4 rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych przedmiotowych technologii medycznych.

Sprawdzono m.in. strony internetowe:

- HAS – Haute Autorité de Santé;
- SMC – Scottish Medicines Consortium
- Ontario – Ministry of Health and Long-Term Care;
- CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health;
- PTAC – Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee;
- PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee;
- NICE – National Institute for Health and Clinical Excellence.

Słowa kluczowe zastosowane podczas wyszukiwania: sulfamethoxazole, trimethoprim.

Data ostatniego wyszukiwania: 3.12.2013 r.

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Rekomendacja
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE/ HAS 2008	BACTRIM ADULTES, comprimé Boîte de 20 (CIP : 300 106-9); BACTRIM FORTE, comprimé Boîte de 10 (CIP : 321 970-4); BACTRIM NOURRISSON ET ENFANT, suspension buvable Flacon de 100 ml (CIP : 313 053-6)	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach, z refundacją 65%

Żadna z rekomendacji nie odnosiła się do któregośkolwiek z przedmiotowych wskazań.

## 6. Analiza ekonomiczna

Nie odnaleziono jakiegokolwiek analizy ekonomicznej oceniającej efektywność kosztową kotrymoksazolu w populacji pacjentów opisanych zleceniem. Nie odnaleziono również jakichkolwiek badań komparatywnych oceniających skuteczność kliniczną kotrymoksazolu w populacji pacjentów opisanych zleceniem MZ. W związku z brakiem danych klinicznych nie jest możliwe przeprowadzenie analizy ekonomicznej.

Odnaleziono analizę kosztów-efektywności stosowania profilaktyki kotrymoksazolem przeciw pneumocystozie u pacjentów z ziarniakiem Wagnera (Chung 2000), którą włączono do analizy ekonomicznej. Należy mieć na uwadze, iż ziarniak Wagnera, stanowi jedynie niewielką część populacji opisanej zleceniem a leczenie podstawowe (cyklofosfamid?) nie zostało w tejże analizie sprecyzowane.

Autorzy wykonali analizę kosztów efektywności stosowania profilaktyki kotrymoksazolem przeciw pneumocystozie u pacjentów z ziarniakiem Wagnera, przy użyciu modelu Markowa. Model został przygotowany dla warunków amerykańskich. Autorzy porównali trzy strategie analityczne: 1. Brak profilaktyki, 2. Profilaktyka kotrymoksazolem 160 mg + 800 mg / 3 x w tygodniu, 3. Profilaktyka kotrymoksazolem 160 mg + 800 mg / 3 x w tygodniu, która jest zastępowana profilaktyką pentamidyną w aerozolu 300 mg / 1 x miesiąc. W modelu uwzględniono następujące parametry: częstość występowania pneumocystozy u pacjentów ze schorzeniami reumatycznymi, częstość występowania działań niepożądanych, koszty (USA), jakość życia (na podstawie jakości życia pacjentów z AIDS z/bez pneumocystozy), śmiertelność. Efektywność kosztową uzyskano dla porównania profilaktyka kotrymoksazolem vs brak profilaktyki (strategia dominująca). Zestawienie wyników analizy przedstawiono poniżej.

Tabela 12. Zestawienie wyników publikacji Chung 2000

Profilaktyka	Koszt (US\$)	Efektywność (QALY)	CER (US\$ / QALY)
Brak profilaktyki	4 538	13,36	340
Kotrymoksazol	3 304	13,54	244
Kotrymoksazol + pentamidyna	7 428	13,61	546

## 7. Ocena wpływu na budżet płatnika publicznego

### 7.1. Zestawienie rocznych kosztów stosowania wnioskowanych technologii

W związku z brakiem danych epidemiologicznych dotyczących liczebności populacji chorych ze wskazaniem zgodnym ze zleceniem MZ nie jest możliwe oszacowanie rocznych kosztów stosowania profilaktyki kotrymoksazolem. Oszacowania rocznych kosztów stosowania przedmiotowych technologii dokonano na podstawie DDD (WHO), ceny hurtowej brutto za 1 g substancji na podstawie ostatniego Obwieszczenia MZ, średniej długości trwania terapii w dniach.

Tabela 13. Zestawienie danych dotyczących oszacowania rocznych kosztów stosowania wnioskowanych technologii

Interwencja	Wskazanie	Wariant	DDD/g	Cena za g*/PLN	długość leczenia w roku/tygodnie	populacja
Kotrymoksazol	Profilaktyka zakażeń u chorych leczonych cyklofosfamidem	podstawowy	160 mg + 800 mg / 3 x w tygodniu	3,78	26	Brak danych
		minimalny		2,57	26	
		maksymalny		5,33	52	

\* w przeliczeniu na sulfametoksazol

### 7.2. Oszacowanie wielkości kosztów

Celem analizy było przedstawienie szacunkowych rocznych kosztów finansowania sulfametoksazolu + trymetoprym w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych. Ze względu na brak danych epidemiologicznych, oszacowano koszty stosowania rocznej terapii w przeliczeniu na jednego pacjenta.

Szczegółowe wartości przedstawiają poniższe tabele.

Tabela 14. Roczne koszty stosowania wnioskowanych technologii z perspektywy płatnika publicznego

Interwencja	Wskazanie	Wariant	Roczny koszt terapii
Kotrymoksazol	Profilaktyka zakażeń u chorych leczonych cyklofosfamidem	podstawowy	294,84
		minimalny	200,46
		maksymalny	831,48

### 7.3. Ograniczenia i wnioski

W związku z brakiem wysokiej jakości danych epidemiologicznych oraz skuteczności klinicznej, oszacowanie zawiera jedynie koszty stosowania terapii oparte o koszty potrzebne na zakup substancji czynnych. Oszacowanie nie zawiera kosztów leczenia pacjenta w przypadku, gdy profilaktyka nie wykaże 100% skuteczności.

Roczny koszt terapii profilaktycznej kotrymoksazolem jednego pacjenta, leczonego cyklofosfamidem wynosi 294,84 zł (200,46–831,48 zł).

## 8. Podsumowanie

### 8.1. Kluczowe informacje i wnioski z raportu

#### Przedmiot wniosku

W dniu 31.10.2014 r. wpłynęło do Agencji zlecenie Ministra Zdrowia pismem z dnia 31.10.2014 r., znak MZ-PL-4610-276/ISU/14, dotyczące przygotowania opinii Rady Przejrzystości oraz materiałów analitycznych AOTM odnośnie zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.) w związku z art. 31n pkt 5 oraz art. 31s ust 6 pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 roku, Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.). Niniejsze opracowanie dotyczy zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych



kotrymoksazolu (sulfametoksazol + trymetoprym) w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych: Zakażenia u chorych leczonych cyklofosfamidem - profilaktyka.

### Problem zdrowotny

Cyklofosfamid ma właściwości cytotoksyczne i immunosupresyjne. Jest on kluczowym elementem wielu skutecznych kombinacji leków w leczeniu chłoniaków nieziarniczych, raków jajnika i guzów litych u dzieci. Stosowany jest często jako składnik terapii adjuwantowej po operacji raka piersi w połączeniu z metotreksatem (lub doksorubicyną) i fluorouracylem. Ze względu na silne właściwości immunosupresyjne cyklofosfamid jest również używany do zapobiegania odrzucaniu przeszczepu po transplantacji. Jest skuteczny w leczeniu chorób nienowotworowych związanych z nieprawidłową odpowiedzią immunologiczną, takich jak ziarniniak Wagnera, reumatoidalne zapalenie stawów i zespół nerczycowy.

### Oceniane technologie medyczne

Sulfametoksazol + trymetoprym (Ko-trymoksazol) (grupa farmakoterapeutyczna: chemioterapeutyki, kod ATC: J 01 EE) oba związki działają synergicznie, zaburzając różne etapy syntezy kwasu foliowego, co prowadzi do zahamowania syntezy DNA bakterii.

### Alternatywne technologie medyczne

Głównym komparatorem dla kotrymoksazolu w przedmiotowych wskazaniach jest cyprofloksacyna.

### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

W ramach przeglądu literatury nie odnaleziono jakichkolwiek badań klinicznych oceniających skuteczność profilaktyki kotrymoksazolem u pacjentów leczonych cyklofosfamidem.

Cyklofosfamid, zgodnie z ChPL stosowany jest w monoterapii lub leczeniu skojarzonym w następujących chorobach:

- Białaczki: ostra lub przewlekła białaczka limfoblastyczna/limfocytowa i białaczka szpikowa.
- Chłoniaki złośliwe: ziarnica złośliwa (choroba Hodgkina), chłoniak nieziarniczy, szpiczak mnogi,
- Lite guzy złośliwe wywołujące lub niewywołujące przerzutów: rak jajnika, rak piersi, drobnokomórkowy rak płuc, neuroblastoma (nerwiak niedojrzały), mięsaka Ewinga, mięśniakomięsak prążkowany u dzieci, kostniakomięsak, ziarniniak Wegenera.
- Leczenie immunosupresyjne w przeszczepach organów, jako bodziec warunkujący, poprzedzający alogeniczny przeszczep szpiku kostnego: ciężka anemia aplastyczna, ostra białaczka szpikowa i ostra białaczka limfoblastyczna, przewlekła białaczka szpikowa (ChPL Endoxan).

Kotrymoksazol z kolei, stosowany jest w leczeniu zakażeń bakteryjnych po rozważeniu stosunku korzyści do ryzyka w porównaniu z innymi dostępnymi produktami leczniczymi (ChPL Bactrim). W praktyce lekarskiej stosuje się kotrymoksazol w profilaktyce zakażeń bakteryjnych w stanach obniżonej odporności. Podlewski wskazuje, iż kotrymoksazol stosuje się w zapobieganiu zakażeniom nawracającym i zapobiegawczo w zapaleniu płuc wywołanym przez *Pneumocystis carinii* (najczęstsza przyczyna zgonów pacjentów leczonych immunosupresyjnie, w tym także chorych na AIDS), i przez *P. jiroveci* (Podlewski 2009).

W związku z tym, iż nie odnaleziono badań klinicznych ukierunkowanych na ocenę skuteczności profilaktyki zakażeń u chorych leczonych cyklofosfamidem z użyciem kotrymoksazolu, zdecydowano o przedstawieniu wyników publikacji Gupta 2008.

Publikacja Gupta 2008, zawiera przegląd systematyczny literatury w kierunku częstości występowania zakażeń *Pneumocystis jiroveci* u pacjentów z toczniem układowym oraz badanie ankietowe reumatologów pracujących na terenie Stanów Zjednoczonych Ameryki Północnej w kierunku ustalenia częstości stosowania kotrymoksazolu w profilaktyce zakażeń oportunistycznych u pacjentów z toczniem rumieniowatym. Przegląd literatury wskazał na niski odsetek występowania zakażeń oportunistycznych wśród pacjentów z toczniem układowym leczonych cyklofosfamidem (15,88 na 10 000 pacjentów z toczniem układowym). Jednocześnie badanie ankietowe reumatologów wykazało, że profilaktyka zakażeń z użyciem kotrymoksazolu stosowana jest w ok. połowie przypadków.

Autorzy badania wskazują na szerokie spektrum działań niepożądanych spowodowanych stosowaniem kotrymoksazolu, które nie pozwala na jednoznaczne określenie korzyści stosowania profilaktyki w tej grupie chorych. Autorzy wskazują jednak na celowość stosowania profilaktyki kotrymoksazolem wśród pacjentów z grupy podwyższonego ryzyka (Gupta 2008).

Wg ChPL bardzo często występujących działań niepożądanych właściwych dla kotrymoksazolu należą: hiperkaliemia, granulocytopenia, leukopenia, trombocytopenia, jadłowstręt, nudności, biegunka. Często występuje wysypka skórna, świąd, bóle głowy.

Wg ChPL często występujących działań niepożądanych właściwych dla acyklowiru należą: zaburzenia żołądkowo-jelitowe – biegunka, nudności, bóle brzucha, wymioty; bóle stawów, zawroty głowy, zmęczenie, gorączka.

### **Analiza ekonomiczna**

Nie odnaleziono jakiegokolwiek analizy ekonomicznej oceniającej efektywność kosztową kotrymoksazolu w populacji pacjentów opisanych zleceniem. Nie odnaleziono również jakichkolwiek badań komparatywnych oceniających skuteczność kliniczną kotrymoksazolu w populacji pacjentów opisanych zleceniem MZ. W związku z brakiem danych klinicznych nie jest możliwe przeprowadzenie analizy ekonomicznej.

Odnaleziono analizę kosztów-efektywności stosowania profilaktyki kotrymoksazolem przeciw pneumocystozie u pacjentów z ziarniakiem Wagnera (Chung 2000), którą włączono do analizy ekonomicznej. Należy mieć na uwadze, iż ziarniak Wagnera, stanowi jedynie niewielką część populacji opisanej zleceniem a leczenie podstawowe (cyklofosfamid?) nie zostało w tejże analizie sprecyzowane.

Autorzy wykonali analizę kosztów efektywności stosowania profilaktyki kotrymoksazolem przeciw pneumocystozie u pacjentów z ziarniakiem Wagnera, przy użyciu modelu Markowa. Model został przygotowany dla warunków amerykańskich. Autorzy porównali trzy strategie analityczne: 1. Brak profilaktyki, 2. Profilaktyka kotrymoksazolem 160 mg + 800 mg / 3 x w tygodniu, 3. Profilaktyka kotrymoksazolem 160 mg + 800 mg / 3 x w tygodniu, która jest zastępowana profilaktyką pentamidyną w aerozolu 300 mg / 1 x miesiąc. W modelu uwzględniono następujące parametry: częstość występowania pneumocystozy u pacjentów ze schorzeniami reumatycznymi, częstość występowania działań niepożądanych, koszty (USA), jakość życia (na podstawie jakości życia pacjentów z AIDS z/bez pneumocystozy), śmiertelność. Efektywność kosztową uzyskano dla porównania profilaktyka kotrymoksazolem vs brak profilaktyki (strategia dominująca).

### **Wpływu na budżet płatnika publicznego**

Celem analizy było przedstawienie szacunkowych rocznych kosztów finansowania sulfametoksazolu + trymetoprym w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych. Ze względu na brak danych epidemiologicznych, oszacowano koszty stosowania rocznej terapii w przeliczeniu na jednego pacjenta.

W związku z brakiem wysokiej jakości danych epidemiologicznych oraz skuteczności klinicznej, oszacowanie zawiera jedynie koszty stosowania terapii oparte o koszty potrzebne na zakup substancji czynnych. Oszacowanie nie zawiera kosztów leczenia pacjenta w przypadku, gdy profilaktyka nie wykaże 100% skuteczności.

Roczny koszt terapii profilaktycznej kotrymoksazolem jednego pacjenta, leczonego cyklofosfamidem wynosi 294,84 zł (200,46–831,48 zł)

### **Rekomendacje kliniczne i refundacyjne**

Zgodnie z argumentacją przedstawioną w analizie klinicznej w celu pełniejszego odniesienia się do zlecenia zdecydowano o rozszerzeniu przeszukiwania rekomendacji klinicznych i wytycznych leczenia o wytycznych profilaktyki zakażeń u pacjentów w stanach obniżonej odporności. Odnaleziono łącznie 9 rekomendacji klinicznych dotyczących profilaktyki pacjentów w stanach obniżonej odporności z zastosowaniem kotrymoksazolu. Odnalezione rekomendacje dotyczyły następujących problemów zdrowotnych: pacjenci po przeszczepie komórek krwiotwórczych, pacjenci ze śródmiąższowym zapaleniem płuc, neutropenia, zapalenie naczyń związane z występowaniem przeciwciał przeciw cytoplazmie neutrofilów, pierwotne niedobory odporności. Kotrymoksazol rekomendowany jest ze względu na szerokie spektrum działania i wysoką skuteczność, szczególnie w odniesieniu do profilaktyki pneumocystozy.

## 9. Piśmiennictwo

- Bonilla 2005** Bonilla F.A., et al. (2005) Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology* 94:S1-S63.
- Brunton 2007** Farmakologia Goodmana & Gilmana Wydawnictwo Czelej Sp.z.o.o. Lublin 2007
- ChPL Biseptol** Charakterystyka produktu leczniczego Biseptol
- ChPL Endoxan** Charakterystyka produktu leczniczego Endoxan
- Chung 2000** JB. Chung, K Armstrong, JS Schwartz, D Albert, Cost-effectiveness of prophylaxis against pneumocystis carinii pneumonia in patients with Wegener's granulomatosis undergoing immunosuppressive therapy, *Arthritis & rheumatism* Vol. 43, No. 8, August 2000, pp 1841–1848
- Coen 1996** CA Stegeman, JWC Tervaert, PE De Jong, CGM Kallenberg, Trimethoprim–sulfamethoxazole (co-trimoxazole) for the prevention of relapses of Wegener's Granulomatosis, *N Engl J Med* 1996;335:16-20
- Couchoud 1998** Couchoud C, Cucherat M, Haugh M, Pouteil-Noble C. Cytomegalovirus prophylaxis with antiviral agents in solid organ transplantation: a meta-analysis. *Transplantation*. 1998 Mar 15;65(5):641-7.
- Dykewicz 2001** Clare A. Dykewicz, Summary of the guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients, *Clinical Infectious Diseases* 2001; 33:139–44
- FDA 2012** Bactrim (Sulfamethoxazole and Trimethoprim) Tablet and Bactrim DS (Sulfamethoxazole and Trimethoprim) Double-Strength Tablet Detailed View: Safety Labeling Changes Approved By FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER), July 2012
- FDA 2013** Bactrim (Sulfamethoxazole and Trimethoprim) Tablet and Bactrim DS (Sulfamethoxazole and Trimethoprim) Double-Strength Tablet Detailed View: Safety Labeling Changes Approved By FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER), August 2012
- FHCRC / SCCA 2014** Fred Hutchinson Cancer Research Center/ Seattle Cancer Care Alliance. Long-term follow-up after hematopoietic stem cell transplant general guidelines for referring physicians. Version July 17, 2014
- Gupta 2008** Gupta D, Zachariah A, Roppelt H, Patel AM, Gruber BL. Prophylactic antibiotic usage for Pneumocystis jirovecii pneumonia in patients with systemic lupus erythematosus on cyclophosphamide: a survey of US rheumatologists and the review of literature. *J Clin Rheumatol*. 2008 Oct;14(5):267-72.
- Klaudel-Dreszel 2007** Klaudel-Dreszler M., Bernatowska E. (2007) Chronic neutropenia in children – diagnostics, therapeutic management and prophylaxis. *Central European Journal of Immunology* 32(4):226-33.
- Kubicka 2008** Kubicka K, Kawalec W. *Pediatra Podręcznik dla studentów*. Wydawnictwo lekarskie PZWL Warszawa 2008
- Menahem 2007** Solomon Menahem, Balaji Hiremagalur, David Mudge, Nigel Toussaint, Giles Walters; Induction and maintenance therapy in ANCA-associated systemic vasculitis; *NEPHROLOGY* 2008; 13, S24–S36
- Podlewski 2009** J.K. Podlewski, A. Chwalibogowska-Podlewska. *Leki współczesnej terapii*. Wydanie XIX. Medical Tribune Polska, Warszawa 2009
- Szczeklik 2012** Szczeklik A. *Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2012*. Kraków 2012
- Thoracic 2008** Interstitial Lung Disease Guideline Appendix 5 Notes on Cyclophosphamide Therapy in ILD, NOTES ON CYCLOPHOSPHAMIDE THERAPY IN INTERSTITIAL LUNG DISEASE; British Thoracic Society, September 2008; *Thorax* 2008; 63, supplement V
- Thoracic 2008** Notes on cyclophosphamide therapy in interstitial lung disease, Interstitial Lung Disease Guideline Appendix 5, Notes on Cyclophosphamide Therapy in ILD, British Thoracic Society, September 2008 *Thorax* 2008; 63, supplement V
- Tomblyn 2009** Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, Gress R, Sepkowitz K, Storek J, Wingard JR, Young JA, Boeckh MJ, Boeckh MA, Center for International Blood and Marrow Research, National Marrow Donor program, European Blood and Marrow Transplant Group, American Society of Blood and Marrow Transplantation, Canadian Blood and Marrow Transplant Group, Infectious Diseases Society of America, Society for Healthcare Epidemiology of America, Association of Medical Microbiology and Infectious Disease Canada, Centers for Disease Control and Prevention, Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective., *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009;15(10):1143.