



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 150/2016 z dnia 16 maja 2016 roku

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

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

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, Zawartość opakowania, kod EAN	Wskazanie
sulfamethoxazolium + trimethoprimum	Bactrim, syrop, 200+40 mg/5 ml, 1 but.po 100 ml, 5909990312610	- zakażenia u pacjentów po przeszczepie szpiku – profilaktyka; - zakażenie Pneumocystis jirovecii u pacjentów z niedoborami odporności – profilaktyka;
	Biseptol, zawiesina doustna, 200+40 mg/5 ml, 1 but.po 100 ml, 5909990117819	
	Biseptol 120, tabl., 100+20 mg, 20 szt. (1 blist.po 20 szt.), 5909990117529	
	Biseptol 480, tabl., 400+80 mg, 20 szt. (1 blist.po 20 szt.), 5909990117611	
	Biseptol 480, tabl., 400+80 mg, 20 szt. (1 blist.po 20 szt.), 5909997231563	
	Biseptol 480, tabl., 400+80 mg, 20 szt. (1 blist.po 20 szt.), 5909991192341	
	Biseptol 480, tabl., 400+80 mg, 20 szt. (1 blist.po 20 szt.), 5909991232092	
	Biseptol 960, tabl., 800+160 mg, 10 szt. (1 blist.po 10 szt.), 5909990117710	

Uzasadnienie

Sulfametoksazol + trimetoprim działają synergicznie, zaburzając różne etapy syntezy kwasu foliowego, co prowadzi do zahamowania syntezy DNA bakterii. Wskazania zarejestrowane – w zakażeniach nerek i dróg moczowo-płciowych (zwłaszcza odmienniczkowe 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), w ostrym zapaleniu ucha środkowego, zaostrzeniu przewlekłego zapalenia oskrzeli. Jest także stosowany



w zakażeniach układu pokarmowego (zwłaszcza w biegunce podróŜnych i zakażeniach pałeczkami *Shigella*), brucelozie, nokardiozie, jersiniozie, toksoplazmozie (w skojarzeniu pirymetaminą) (Podlewski 2009).

Łącznie odnaleziono 5 rekomendacji klinicznych, z których 4 odnosily się do wskazania zakażenie *Pneumocystis jiroveci* u pacjentów z niedoborami odporności – profilaktyka, a jedna do wskazania zakażenia u pacjentów po przeszczepieniu szpiku – profilaktyka. Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi kotrymoksazol (sulfametoksazol + trymetoprym) stanowi pierwszą linię leczenia w rozpatrywanych wskazaniach pozarejestracyjnych (Infectious Diseases Society of America, September 10, 2015; USA (IDSA 2015), Zalecenia PTN AIDS, Profilaktyka pierwotna zakażeń oportunistycznych u dzieci, 2014 (Dobosz 2014, Cooley 2014), USA Infectious Diseases Society of America, November 6, 2013; USA (IDSA 2013), Gajurel 2015, międzynarodowe).

Do analizy skuteczności klinicznej włączono ostatecznie 3 przeglądy literatury oceniające skuteczność profilaktyki *P. jiroveci* u pacjentów: z obniŜoną odpornością wywołaną innymi czynnikami niŜ zakażenia HIV (Stern 2014), pediatrycznych z niedoborami odporności (Onakpoya 2015) oraz po przeszczepieniu wątroby (Kostakis 2014).

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi kotrymoksazol (sulfametoksazol + trymetoprym) stanowi pierwszą linię leczenia w rozpatrywanych wskazaniach pozarejestracyjnych.

Sulfametoksazol + trimetoprim ma akceptowalny profil bezpieczeŃstwa.

W opinii ekspertów wszyscy biorcy przeszczepów komórkowych powinni otrzymywać profilaktykę zakażeń *Pneumocystis jirovecii*, przez co najmniej 6 m-cy po transplantacji lub do czasu osiágnięcia $CD4+ > 200/ul$ (co wystąpi wcześnie). DłuŜsza profilaktyka jest wymagana w przypadku kontynuacji leczenia immunosupresyjnego – do końca jego stosowania lub do ustąpienia cGVHD. Lekiem pierwszego wyboru jest trimetoprim-sulfametoksazol. Alternatywą moŜe być wziewna pentamidyna lub dapson. Lek powinien być finansowany ze środków publicznych we wskazaniach przedstawionych we wniosku.

Podsumowując – badania kliniczne oraz rekomendacje i opinie ekspertów, doświadczenie kliniczne wskazuje, Ŝe jest to lek przynoszący korzyści w profilaktyce zakażeń grzybiczych u pacjentów po przeszczepie szpiku oraz w profilaktyce zakażeń *Pneumocystis jirovecii* u pacjentów z niedoborami odporności. Tym samym Rada Przejrzystości podtrzymuje stanowisko dotyczące powyŜszej technologii wyrażone w opinii nr 124/2014 z 05 maja 2014 r. oraz w opinii nr 110/2012 z 18 czerwca 2012 r., pod warunkiem ich stosowania w oparciu o aktualne dowody naukowe oraz wytyczne i dyrektywy międzynarodowych organizacji medycznych i towarzystw naukowych. Brak jest

nowych lub dodatkowych dowodów naukowych, które mogłyby w zasadniczy sposób wpłynąć na opinię Rady w tym zakresie.

Przedmiot zlecenia

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

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania, kod EAN	Wskazanie
acidum mycophenolicum	Myfortic, tabl. dojel., 180 mg, 120 szt. (12 blist.po 10 szt.), 5909990219797	
	Myfortic, tabl. dojel., 360 mg, 120 szt. (12 blist. po 10 szt.), 5909990219209	
azathioprinum	Azathioprine VIS, tabl., 50 mg, 50 szt. (1 słoik po 50 szt.), 5909990232819	stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek
	Azathioprine VIS, tabl., 50 mg, 30 szt. (1 słoik po 30 szt.), 5909990232826	
	Imuran, tabl. powl., 50 mg, 100 szt. (4 blist. po 25 szt.), 5909990277810	
ciclosporinum	Cyclaid, kaps. miękkie, 100 mg, 50 kaps., 5909990787463	<ul style="list-style-type: none"> - aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; - białaczka z dużych granulanych limfocytów T; - wybiórcza aplazja układu czerwono krwinkowego; - zespół aktywacji makrofagów; - zespół hemofagocytowy; - małopłytkowość oporna na leczenie; - zespół mielodysplastyczny – - leczenie paliatywne; - stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek
	Cyclaid, kaps. miękkie, 25 mg, 50 kaps., 5909990787289	
	Cyclaid, kaps. miękkie, 50 mg, 50 kaps., 5909990787357	
	Equoral, kaps. elastyczne, 100 mg, 50 szt. (5 blist.po 10 kaps.), 5909990946624	
	Equoral, roztwór doustny, 100 mg/ml, 50 ml, 5909990946716	
	Equoral, kaps. elastyczne, 25 mg, 50 szt. (5 blist.po 10 szt.), 5909990946426	
	Equoral, kaps. elastyczne, 50 mg, 50 szt. (5 blist.po 10 kaps.), 5909990946525	
	Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 10 mg, 60 szt., 5909990406111	
	Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 100 mg, 50 szt., 5909990336814	
	Sandimmun Neoral, roztwór doustny, 100 mg/ml, but. 50 ml, 5909990336913	
	Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 25 mg, 50 szt., 5909990336616	
Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 50 mg, 50 szt., 5909990336715		
colistinum	Colistin TZF, liofilizat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, infuzji i inhalacji, 1000000 IU, 20 fioł, 5909990366514	<ul style="list-style-type: none"> - zakażenia dolnych dróg oddechowych – profilaktyka u osób po przeszczepie płuc w przebiegu chorób innych niż mukowiscydoza; - zakażenia dolnych dróg oddechowych – leczenie wspomagające w skojarzeniu z antybiotykoterapią dożylną u osób po przeszczepie płuc w przebiegu chorób innych niż mukowiscydoza

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania, kod EAN	Wskazanie
cyclophosphamidum	Endoxan, tabl. drażowane, 50 mg, 50 szt. (5 blist.po 10 szt.), 5909990240814	<ul style="list-style-type: none"> - zespół hemofagocytowy - zespół POEMS; - małopłytkowość oporna na leczenie kortykosteroidami; - anemia hemolityczna oporna na leczenie kortykosteroidami;
danazolium	Danazol Polfarmex, tabl., 200 mg, 100 szt. (1 poj.po 100 szt), 5909990925339	<ul style="list-style-type: none"> - małopłytkowość autoimmunizacyjna oporna na leczenie; - zespół mielodysplastyczny
everolimusum	Certican, tabl., 0,5 mg, 60 tabl., (6 blist.po 10 szt.) 5909990211357	stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek
	Certican tabletki, tabl., 0,25 mg, 60 szt. (6 blist.po 10 szt.), 5909990211654	
	Certican tabletki, tabl., 0,75 mg, 60 szt. (6 blist.po 10 szt.), 5909990211845	
itraconazolum	Ipozumax, kaps. twarde, 100 mg, 4 szt., 5909991183882	zakażenia grzybicze u pacjentów po przeszczepie szpiku – profilaktyka
	Ipozumax, kaps. twarde, 100 mg, 28 szt., 5909991183899	
	Itragen, kaps. twarde, 100 mg, 28 szt., 5909990617463	
	Itrax, kaps. twarde, 100 mg, 4 szt., 5909990858255	
	Itrax, kaps. twarde, 100 mg, 28 szt., 5909990858262	
	Itrokast, kaps. Twarde, 100 mg, 28 szt., 5909991140533	
	Orungal, kaps., 100 mg, 4 szt. (1 blist.po 4 szt.), 5909990004317	
	Orungal, kaps., 100 mg, 28 szt. (7 blist.po 4 szt.), 5909990004331	
	Trioxal, kaps., 100 mg, 28 szt. (4 blist.po 7 szt.), 5909991053826	
Trioxal, kaps., 100 mg, 4 szt. (1 blist.po 4 szt.), 5909991053819		
sirolimusum	Rapamune, tabl. draż., 1 mg, 30 szt., 5909990985210	<ul style="list-style-type: none"> - stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; - stwardnienie guzowate; - limfangioleiomiomatoza; - nowotwór z epithelioidnych komórek przynacznyniowych;
	Rapamune, roztwór doustny, 1 mg/ml, 60 ml (but.+30 strzyk.), 5909990893645	
sulfamethoxazolum + trimethoprimum	Bactrim, syrop, 200+40 mg/5 ml, 1 but.po 100 ml, 5909990312610	<ul style="list-style-type: none"> - zakażenia u pacjentów po przeszczepie szpiku – profilaktyka; - zakażenie Pneumocystis jirovecii u pacjentów z niedoborami odporności – profilaktyka;
	Biseptol, zawiesina doustna, 200+40 mg/5 ml, 1 but.po 100 ml, 5909990117819	
	Biseptol 120, tabl., 100+20 mg, 20 szt. (1 blist.po 20 szt.), 5909990117529	
	Biseptol 480, tabl., 400+80 mg, 20 szt. (1 blist.po 20 szt.), 5909990117611	
	Biseptol 480, tabl., 400+80 mg, 20 szt. (1 blist.po 20 szt.), 5909997231563	
	Biseptol 480, tabl., 400+80 mg, 20 szt. (1 blist.po 20 szt.), 5909991192341	
	Biseptol 480, tabl., 400+80 mg, 20 szt. (1 blist.po 20 szt.), 5909991232092	
Biseptol 960, tabl., 800+160 mg, 10 szt. (1 blist.po 10 szt.), 5909990117710		

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania, kod EAN	Wskazanie
tacrolimusum	Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 0,5 mg, 30 szt., 5909990051052	stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek;
	Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 1 mg, 30 szt., 5909990051076	
	Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 3 mg, 30 szt., 5909990699957	
	Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 5 mg, 30 szt., 5909990051137	
	Cidimus, kaps. twarde, 0,5 mg, 30 szt., 5909990783489	
	Cidimus, kaps. twarde, 1 mg, 30 szt., 5909990783571	
	Cidimus, kaps. twarde, 5 mg, 30 szt., 5909990783533	
	Envarsus, tabl. o przedł. uwalnianiu, 0,75 mg, 30 szt., 5909991192709	
	Envarsus, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1 mg, 30 szt., 5909991192730	
	Envarsus, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1 mg, 90 szt. 5909991192754	
	Envarsus, tabl. o przedł. uwalnianiu, 4 mg, 30 szt. 5909991192761	
	Prograf, kaps. twarde, 0,5 mg, 30 szt. (3 blist.po 10 szt.) 5909991148713	
	Prograf, kaps. twarde, 1 mg, 30 szt. (3 blist.po 10 szt.), 5909990447213	
	Prograf, kaps. twarde, 5 mg, 30 szt. (3 blist.po 10 szt.), 5909990447312	
	Tacni, kaps. twarde, 0,5 mg, 30 szt., 5909990821006	
	Tacni, kaps. twarde, 1 mg, 30 szt., 5909990821228	
	Tacni, kaps. twarde, 5 mg, 30 szt., 5909990821280	
	Taliximun, kaps. twarde, 0,5 mg, 30 szt., 5909990836857	
Taliximun, kaps. twarde, 1 mg, 30 szt., 5909990836888		
Taliximun, kaps. twarde, 5 mg, 30 szt., 5909990836949		
valganciclovirum	Ceglar, tabl. powl., 450 mg, 60 szt., 5909991207229	zakażenie wirusem cytomegalii u pacjentów poddawanych przeszczepom kończyny, rogówki, szpiku, tkanek lub komórek – profilaktyka po zakończeniu hospitalizacji związanej z transplantacją do 110 dni po przeszczepie;
	Valcyte, tabl. powl., 450 mg, 60 szt. (1 but.po 60 szt.), 5909990727407	zakażenie wirusem cytomegalii u pacjentów poddawanych przeszczepom kończyny, rogówki, szpiku, tkanek lub komórek - profilaktyka po zakończeniu hospitalizacji związanej z transplantacją do 110 dni po przeszczepie - w przypadku udokumentowanych przeciwwskazań do stosowania walgancyklowiru w stałej doustnej postaci farmaceutycznej
	Valcyte, proszek do sporządzania roztworu doustnego, 50 mg/ml, 1 but.po 12 g, 5902768001082	
vigabatrinum	Sabril, tabl. powl., 500 mg, 100 szt., 5909990312818	stany napadowe w przebiegu stwardnienia guzowatego – monoterapia
	Sabril, granuląt do sporządzania roztworu doustnego, 500 mg, 50 sasz., 5909990832712	

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

Tryb wydania opinii

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

Wykorzystane źródła danych:

1. Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego , raport nr BOR.434.13.2016 „Sulfametoksazol + trimetoprim w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych”. Data ukończenia maj 2016