



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

**Sulfametoksazol +
trimetoprim 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.434.13.2016

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.)
TMP/SMX	Trimetoprim + sulfametoksazol

Spis treści

1. Informacje o zleceniu	5
2. Problem decyzyjny	6
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
2.2.1. Zakażenia u pacjentów z niedoborami odporności	8
2.2.2. Zakażenia u pacjentów po przeszczepie szpiku	13
2.3. Technologie alternatywne	14
2.4. Opinie eksperckie	14
2.5. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	15
3. Analiza kliniczna	17
3.1. Metodologia analizy klinicznej	17
3.2. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa	18
3.2.1. Zakażenia P. jiroveci u pacjentów z niedoborami odporności – profilaktyka	18
3.2.2. Zakażenia u pacjentów po przeszczepie szpiku – profilaktyka	20
3.2.3. Dodatkowa analiza bezpieczeństwa (na podstawie ChPL)	20
3.3. Ograniczenia	21
4. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	21
4.1. Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce	22
5. Kluczowe informacje i wnioski	24
6. Źródła	25
7. Załączniki	26
7.1. Strategie wyszukiwania Agencji	26
7.2. Wykaz publikacji wykluczonych oraz przyczyn wykluczenia	28
7.3. Wcześniejsze opracowania Agencji	29

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 sulfametoksazol + trimetoprim:

Lp.	Substancja czynna	Postać	Zakres wskazań pozarejestacyjnych
1.	Sulfamethoxazolum + Trimethoprimum	doustna	zakażenia u pacjentów po przeszczepie szpiku – profilaktyka; zakażenie Pneumocystis jirovecii u pacjentów z niedoborami odporności – 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 sulfamethoxazolum + trimethoprimum, 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
Bactrim, syrop, 200+40 mg/5 ml	1 but.po 100 ml	5909990312610
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 960, tabl., 800+160 mg	10 szt. (1 blist.po 10 szt.)	5909990117710

Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:

Nazwa, postać i dawka leku	Producent/podmiot odpowiedzialny dla ocenianej technologii
Bactrim	InPharm Sp. z o.o.
Biseptol	Medana Pharma 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 czynnych sulfametoksazol + trymetoprym w następujących wskazaniach pozarejestacyjnych:

- zakażenia u pacjentów po przeszczepie szpiku – profilaktyka;
- zakażenie *Pneumocystis jirovecii* u pacjentów z niedoborami odporności – profilaktyka.

Dodatkowe informacje:

Sulfametoksazol + trymetoprym w ocenianych wskazaniach był już przedmiotem oceny Agencji:

- Acyklowir, itraconazol, 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.
- 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.

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

Sulfametoksazol + trymetoprym (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

2.1.2. 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 bieguncie podróżnych i zakażeniach pałeczkami *Shigella*), brucelozie, nokardiozie, jersiniozie, toksoplazmozie (w skojarzeniu pirymetaminą) (Podlewski 2009).

2.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

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

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

Dokumenty, nr i data wydania	Opinia Rady Przejrzystości
Zakażenia u pacjentów po przeszczepieniu szpiku – profilaktyka; zakażenie <i>Pneumocystis jirovecii</i> u pacjentów z niedoborami odporności – profilaktyka	
Opinia Rady Przejrzystości nr 124/2014 z dnia 5 maja 2014 r. w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancje czynne sulfamethoxazolium + trimethoprimum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego	Rada Przejrzystości podtrzymuje opinię z 2 grudnia 2013 r. dotyczącą objęcia refundacją leków zawierających substancje czynne sulfamethoxazolium + trimethoprimum, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. zakażenia u pacjentów po przeszczepie szpiku – profilaktyka; zakażenie <i>Pneumocystis jirovecii</i> u pacjentów z niedoborami odporności – profilaktyka. <u>Uzasadnienie</u> Kotrimoksazol (sulfamethoxazolium + trimethoprimum) jest skuteczny w zapobieganiu zakażeniom bakteriami wrażliwymi na jego działanie, w tym <i>Pneumocystis jirovecii</i> u pacjentów z niedoborem odporności i po transplantacji narządów i tkanek. Rada podtrzymuje tym samym opinię z 2 grudnia 2013r.
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 przeszczepie	
Opinia Rady Przejrzystości nr 329/2013 z dnia 2 grudnia 2013 r. w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: aciclovirum, itraconazolium, sulfamethoxazolium + 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, itraconazolium, sulfamethoxazolium + 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.
Leczenie zapobiegawcze (pierwotne lub wtórne) u pacjentów po autologicznym lub allogenicznym przeszczepie szpiku; Leczenie profilaktyczne u pacjentów z zaburzeniami odporności lub chorobami rozrostowymi układu krwiotwórczego	
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

2.2.1. Zakażenia u pacjentów z niedoborami odporności

Zakażenia oportunistyczne występują u osób pozbawionych sprawności naturalnych mechanizmów odpornościowych. Są wywoływane przez drobnoustroje z grupy liczącej ponad 100 patogenów. Prawdopodobieństwo rozwoju większości zakażeń oportunistycznych jest skorelowane z postępującą degradacją układu odpornościowego (Halota 2006).

Niedobory odporności to stany chorobowe związane z niewydolnością układu immunologicznego.

Klasyfikacja

Ze względu na etiopatogenezę niedobory odporności dzieli się na:

- 1) pierwotne (wrodzone) – przyczyną jest uwarunkowany genetycznie defekt układu immunologicznego
- 2) wtórne (nabyte) – spowodowane działaniem czynników zewnętrznych lub chorobą

Epidemiologia

1. Pierwotne niedobory odporności

Są chorobami rzadko występującymi. Pojawiają się wśród niemowląt i dzieci ze średnią częstością 1/10 000 urodzeń. W Polsce ~50% stanowią niedobory odporności związane z zaburzoną produkcją przeciwciał, 30% – zaburzenia odpowiedzi komórkowej, 10% – zaburzenia fagocytozy, 3% – niedobory dopełniacza; pozostałe (m.in. zaburzenia struktury nabłonków, uszkodzenia skóry, upośledzenie syntezy interferonów) są bardzo rzadkie.

2. Wtórne niedobory odporności

Częstość występowania zależy od choroby podstawowej.

Etiologia i patogeneza

1. Pierwotne niedobory odporności

Opisano ponad 100 różnych zaburzeń genetycznych prowadzących do niewydolności mechanizmów odpornościowych i będących przyczyną określonych jednostek chorobowych; przyczyny niektórych nie są jeszcze poznane.

2. Wtórne niedobory odporności

Tabela 2. Główne przyczyny wtórnych niedoborów odporności

Czynnik	Typ
Leczenie immunosupresyjne	leczenie cytostatyczne nowotworów (w tym chemioterapia mieloablacyjna przed przeszczepieniem komórek krwiotwórczych)
	radioterapia nowotworów
	leczenie chorób z autoimmunizacji
	profilaktyka lub leczenie choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi po przeszczepie komórek krwiotwórczych
	leczenie odrzucenia przeszczepu narządu łitego
Zakażenia	HIV
	odra
	wirusem opryszczki (HSV)
	bakteryjne (w tym prątkami) i pasożytnicze (zimnica)
Nowotwory	przewlekła białaczka limfocytowa
	chłoniak Hodgkina (ziarnica złośliwa)
	gammapatie monoklonalne
	nowotwory narządów łitych
Zaburzenia metaboliczne w przebiegu	cukrzyca
	niewydolności nerek
	niewydolności wątroby
	niedożywienia

Czynnik	Typ
Choroby z autoimmunizacji	toczeń rumieniowaty układowy
	reumatoidalne zapalenie stawów
	zespół Felty'ego
Oparzenia	termiczne/chemiczne
Czynniki środowiskowe	promieniowanie jonizujące
	związki chemiczne
Inne	cięża
	stres
	brak śledziony lub upośledzenie jej funkcji
	marskość wątroby
	starzenie się

Niedobór ma najczęściej charakter mieszany – dotyczy zarówno odpowiedzi swoistej (humoralnej i komórkowej), jak i nieswoistej (np. zaburzenia układu dopełniacza). W chorobach nowotworowych układu krwiotwórczego objawy niedoborów immunologicznych narastają na skutek:

- wypierania prawidłowych komórek układu odpornościowego przez komórki nowotworowe
- wydzielania czynników immunosupresyjnych przez komórki nowotworowe
- stosowania leczenia immunosupresyjnego (chemioterapii i radioterapii)

Obraz kliniczny

Zmniejszona odporność objawia się klinicznie pod postacią częstych, przewlekłych i nawracających zakażeń lub rzadziej autoimmunizacji. Charakterystyczne cechy tych zakażeń:

- ciężki i długotrwały przebieg
- oporność na antybiotykoterapię
- czynnikami etiologicznymi bywają drobnoustroje, które w warunkach prawidłowej odporności rzadko wywołują zakażenie, np. *Mycobacterium avium*, *Cryptosporidium parvum*, CMV (wirus cytomegalii) czy *Candida albicans*. Często przebieg zakażenia wywołanego przez te drobnoustroje jest nietypowy, a rozpoznanie dodatkowo utrudniają fałszywie ujemne wyniki badań serologicznych.

Często występują reakcje alergiczne na antybiotyki i alergeny pokarmowe. Po alogenicznym przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych (allo-HSCT) reakcje alergiczne występują prawdopodobnie wskutek zwiększonego stężenia IgE we krwi w czasie reakcji przeszczep przeciw biorcy (graft-versus-host disease – GvHD) w związku z niedoborem limfocytów T lub cytokin niezbędnych do zahamowania syntezy IgE. Podobnie u chorych na AIDS obserwuje się zwiększone stężenie IgE oraz IgE-zależną nadwrażliwość na leki i skłonność do reakcji alergicznych związaną z utratą funkcji limfocytów T.

1. Pierwotne niedobory odporności

Tabela 3 Przykłady typowych manifestacji klinicznych pierwotnych niedoborów odporności

Pierwotne niedobory odporności	Typowe objawy
niedobory odporności humoralnej	
CVID	nawracające zakażenia zatok przynosowych i płuc, wywołane bakteriami otoczkowymi
hipogammaglobulinemia	
niedobory odporności komórkowej	
zaburzenia osi IL-12/IFN-gamma	zakażenia prątkami nietypowymi (<i>Mycobacterium avium</i> , <i>Mycobacterium intracellulare</i>) i wywołane przez pałeczki <i>Salmonella</i>
przewlekła kandydoza skórno-śluzówkowa (CMCC)	kandydoza skórno-śluzówkowa z endokrynopatią z autoimmunizacji
defekty złożone	
SCID	upośledzenie wzrostu u dzieci, biegunka, zakażenia oportunistyczne, zaczerwienienie skóry
zespół Wiskotta i Aldricha	skaza krwotoczna małopłytkowa (krwawienia i podbiegnięcia krwawe), wyprysk na skórze, nawracające zakażenia wywołane bakteriami otoczkowymi
zespół ataksja-teleangiektazja	nawracające zakażenia zatok przynosowych i płuc, ataksja mózdkowa, teleangiektazje w obrębie skóry i oczu, występowanie różnych nowotworów

Pierwotne niedobory odporności	Typowe objawy
zespół DiGeorge'a	napady hipokalcemii spowodowane niedoczynnością przytarczyc, wady serca (najczęściej tetralogia Fallota, transpozycja aorty – odejście z prawej komory), wady rozwojowe twarzoczaszki, nawracające zakażenia
niedobór liganda CD40	nawracające, ciężkie zakażenia bakteriami ropotwórczymi (także oportunistyczne)
defekty komórek fagocytujących	
przewlekła choroba ziarniniakowa	zakażenia o etiologii bakteryjnej i grzybiczej przebiegające z tworzeniem ropni i ziarniaków
zespół Chediaka i Higashiego	albinizm, łatwe siniaczenie się, neuropatia obwodowa, powiększenie wątroby i śledziony, niekiedy też węzłów chłonnych, nawracające zakażenia bakteryjne i grzybicze (z tego powodu większość chorych umiera we wczesnym dzieciństwie)
niedobór cząsteczek adhezyjnych	nawracające, ciężkie zakażenia bakteryjne i grzybicze, opóźnione oddzielenie się pępowiny, upośledzone gojenie ran
zespół hiper-IgE	przewlekłe zakażenia skóry, nawracające ciężkie zakażenia płuc, łamliwość kości, upośledzenie rozwoju zębów mlecznych
zespół leniwych leukocytów	upośledzenie chemotaksji i neutropenia objawiające się nawracającymi, ciężkimi zakażeniami bakteryjnymi i grzybiczymi
niedobory składników dopełniacza	
niedobór składowych wczesnej fazy aktywacji drogi klasycznej	choroby z autoimmunizacji i zakażenia bakteryjne
niedobór składowych późnej fazy aktywacji drogi klasycznej	zakażenia Neisseria
niedobór składowej C3 i składowych regulatorowych	nawracające zakażenia wywołane bakteriami otoczkowymi
CVID – pospolity zmienny niedobór odporności, SCID – ciężki złożony niedobór odporności sprzężony z chromosomem X	

Tabela 4 Podział pierwotnych niedoborów odporności

Niedobory odporności humoralnej (z zaburzeniem syntezy przeciwciał)
znany defekt genetyczny
wrodzona agammaglobulinemia sprzężona z chromosomem X (agammaglobulinemia Brutona, XLA)
agammaglobulinemia autosomalna recesywna
zespół hiper-IgM autosomalny recesywny (niesprzężony z chromosomem X)
późno ujawniająca się hipogammaglobulinemia
zespół upośledzonej odporności, zaburzeń rozwoju twarzoczaszki i niestabilności centromerów (zespół ICF, ang. immunodeficiency, centromeric instability, facial anomalies)
nieznany defekt genetyczny
pospolity zmienny niedobór odporności (ang. common variable immunodeficiency – CVID)
niedobór IgA (ang. selective IgA deficiency – SIGAD) defekt różnicowania limfocytów B w komórki IgA+
niedobór podklas IgG (ang. IgG subclass deficiency – IGGSD)
niedobór przeciwciał swoistych z prawidłowym stężeniem immunoglobulin (ang. specific antibody deficiency – SAD)
przejściowa hipogammaglobulinemia niemowląt (ang. transient hypogammaglobulinemia of infancy – THI)
hipogammaglobulinemia
Niedobory odporności komórkowej
znany defekt genetyczny
zaburzenia osi IL-12/IFN-gamma (np. defekt receptora alfa lub beta IFN-gamma, defekt receptora beta1 IL-12)
przewlekła kandydoza skórno-śluzówkowa (ang. chronic mucocutaneous candidiasis – CMCC)
niedobór naturalnych komórek cytotoksycznych NK(CD16)
nieznany defekt genetyczny
samoistny niedobór limfocytów CD4 (ang. idiopathic CD4 lymphocytopenia – ICD4L)
przewlekła kandydoza skórno-śluzówkowa o nieznanym przyczynie
niedobór naturalnych komórek cytotoksycznych (NK) o nieznanym przyczynie
niespecyficzny niedobór odporności komórkowej
Złożone niedobory odporności
znany defekt genetyczny
ciężki złożony niedobór odporności sprzężony z chromosomem X (ang. severe combined immunodeficiency – SCID)

Niedobory odporności humoralnej (z zaburzeniem syntezy przeciwciał)
zespół Wiskotta i Aldricha
zespół ataksja-teleangiektazja
zespół DiGeorg'a (hipoplazja grasicy)
zespół hiper-IgM
zespół limfoproliferacyjny sprzężony z chromosomem X (ang. X-linked lymphoproliferative disease – XLP)
zespół WHIM (a)
zespół leniwych leukocytów
zaburzenia regulacji czynnika transkrypcyjnego kB (NFkB)
niedobór kaspazy 8
nieznany defekt genetyczny
ciężki złożony niedobór odporności o nieznanym przyczynie
Defekty komórek fagocytujących
znany defekt genetyczny
przewlekła choroba ziarniniakowa (ang. chronic granulomatous disease – CGD; upośledzenie zdolności do wewnątrzkomórkowego zabijania drobnoustrojów)
zespół Chediaka i Higashiego (zaburzenia formowania lizosomów)
zespół Griscellego
niedobór cząsteczek adhezyjnych (ang. leukocyte adhesion deficiency – LAD)
niedobór specyficznych ziarnistości neutrofilów (niedobór mieloperoksydazy w ziarnistościach pierwotnych)
zespół Kostmanna (wrodzona cykliczna lub przewlekła neutropenia - zahamowanie dojrzewania granulocytów na poziomie promielocyta)
neutropenia sprzężona z chromosomem X wywołana mutacją genu WASP (ang. Wiskott-Aldrich syndrome protein)
nieznany defekt genetyczny
zespół hiper-IgE (ang. hiper-IgE syndrome – HIES)
niedobory składowych dopełniacza
zespół sHwachmana
zespół Bartha
(a) – warts (brodawki), hipogammaglobulinemia, infection (zakażenia), myelokathexis (choroba dziedziczona autosomalnie dominująco, z neutropenią i limfopenią oraz towarzyszącym obrazem bogatokomórkowym szpiku)
IFN-gamma – interferon gamma; IL – interleukina; MHC – główny układ antygenów zgodności tkankowej

2. Wtórne niedobory odporności z przewagą niedoboru odporności humoralnej:

- nawracające zakażenia zatok przynosowych i płuc wywołane przez bakterie ropotwórcze, takie jak *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*. Eliminacja z ustroju tych żyjących pozakomórkowo bakterii zależy od immunocytozy, do której oprócz granulocytów i makrofagów potrzebne są immunoglobuliny. Tłumaczy to także częstsze zakażenia tymi bakteriami u chorych z neutropenią (brak fagocytów).
- wielokrotne zakażenia tymi samymi wirusami, np. wirusem odry lub wirusem ospy wietrznej i półpaśca, pomimo prawidłowej odpowiedzi na zakażenia wirusowe, które przebiegają tak jak u osób zdrowych
- częste biegunki, wywołane u dorosłych nosicielstwem *Giardia lamblia*
- przewlekłe zapalenia ucha środkowego, rzadko występujące u zdrowych dorosłych

Przykład: szpiczak plazmocytowy. U >25% chorych występują nawracające zakażenia bakteryjne, najczęściej zapalenia płuc wywołane przez *S. pneumoniae*, *S. aureus* i *Klebsiella pneumoniae*, oraz zakażenia dróg moczowych wywołane przez *Escherichia coli* i inne pałeczki Gram-ujemne, wskutek dużej ilości białka monoklonalnego w moczu. Upośledzenie odporności, głównie humoralnej, wynika ze zmniejszonego wydzielania prawidłowych immunoglobulin poliklonalnych oraz z ich wzmożonego rozpadu (okres półtrwania IgG jest znacznie krótszy niż u osób zdrowych). Dodatkową przyczyną upośledzenia odporności jest zmniejszenie liczby limfocytów pomocniczych CD4+ i zawartości lizozymu w granulocytach.

3. Wtórne niedobory odporności z przewagą niedoboru odporności komórkowej

Często występują nawracające zakażenia skóry, przebiegające z wytwarzaniem ropni (zaburzenia czynności granulocytów), ciężkie zakażenia o etiologii wirusowej i grzybiczej, zapalenia płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii* (carinii).

Przykład: chłoniak Hodgkina. Częściej występują zakażenia wirusowe (np. półpasiec), nie stwierdzono zwiększenia częstości zakażeń oportunistycznych. Zaburzenie odporności komórkowej przejawia się anergią w testach skórnych, spowodowaną zwiększonym odsetkiem limfocytów T supresorowych CD8+ i zmniejszonym odsetkiem limfocytów T pomocniczych CD4+. Odpowiedź humoralna jest prawidłowa. Anergia na antygeny, z którymi chory miał kontakt, ustępuje po uzyskaniu remisji chłoniaka, u większości chorych pozostaje jednak anergia na nowe antygeny.

4. Wtórne defekty komórek fagocytycznych

Stany, w których występują zaburzenia chemotaksji, fagocytozy i zabijania bakterii przez neutrofile:

- reumatoidalne zapalenie stawów, toczeń rumieniowaty układowy
- marskość wątroby
- gammapatie monoklonalne
- oparzenia
- ciężkie zakażenia
- zaburzenia metaboliczne – kwasica cukrzycowa, zła kontrola glikemii u chorych na cukrzycę, mocznica
- zespoły mieloproliferacyjne
- leki – np. glikokortykosteroidy, aminy katecholowe, prostaglandyny, tetracykliny, chloramfenikol.

Niedobór mieloperoksydazy w ziarnistościach pierwotnych neutrofilów towarzyszy ostrej białaczce szpikowej (20–60%), przewlekłej białaczce szpikowej w fazie akceleracji i przełomu blastycznego, zespołom mielodysplastycznym, chłoniakowi Hodgkina, zatruciu ołowiem, ciąży. Zaburzenie rzadko prowadzi do zakażeń bakteryjnych dzięki kompensacyjnemu zwiększeniu przemian tlenowych w neutrofilach, opisywano natomiast przypadki uogólnionej kandydozy.

Tabela 5. Przyczyny nabytego zmniejszenia liczby leukocytów we krwi obwodowej

Objaw hematologiczny	Przyczyny
leukopenia (<4000/uł)	niemal zawsze skutek neutropenii
neutropenia (<1500/uł)	niedokrwistość aplastyczna, ostre białaczki, zespoły mielodysplastyczne (najczęściej pancytopenia)
	zakażenia – szczególnie po zakażeniach wirusowych (grypa, HIV, wirusowe zapalenie wątroby) lub po spisie bakteryjnej
	układowe choroby tkanki łącznej
	powiększenie śledziony (zespół Felty'ego)
	leki – cytostatyki, leki tyreostatyczne, przeciwpadaczkowe, psychotropowe (fenotiazyny), przeciwbakteryjne (kotrimoksazol), sole złota
	wrodzone (neutropenia cykliczna, zespoły: Kostmanna, Shwachmana i Diamonda, Oski, Chediaka i Higashiego)
limfopenia (<1000/uł)	układowe choroby tkanki łącznej
	zakażenia wirusowe (HIV)
	niewydolność nerek, wątroby
	sarkoidoza
	zespół Cushinga
	po leczeniu glikokortykosteroidami
	wrodzone niedobory odporności (agammaglobulinemia, zespół DiGeorge'a)
monocytopenia (<200/uł)	układowe choroby tkanki łącznej
	białaczka włościakomórkowa
	po leczeniu kortykosteroidami, cytostatykami
eozyopenia (<50/uł)	stres (wysiłek fizyczny, urazy, oparzenia, zabiegi chirurgiczne)
	po leczeniu glikokortykosteroidami
bazocytopenia (<100/uł)	nadczynność tarczycy
	zespół Cushinga
	polekowe (po leczeniu glikokortykosteroidami i progesteronem)

5. Wtórne złożone niedobory odporności

Charakteryzują się występowaniem nawracających lub przedłużających się zakażeń bakteryjnych, grzybiczych, wirusowych i pasożytniczych.

Przykład: przewlekła białaczka limfocytowa B-komórkowa. Zaburzenia odporności humoralnej są spowodowane hipogammaglobulinemią, która pogłębia się wraz z rozwojem choroby; upośledzenie odporności komórkowej jest związane z zaburzeniami limfocytów T; występują też zaburzenia autoimmunizacyjne, będące przyczyną cytopenii.

2.2.2. Zakażenia u pacjentów po przeszczepieniu szpiku

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 β , rzadziej niedokrwistość sierpowatokrwinkowa
- Wrodzone choroby nienowotworowe układu krwiotwórczego – przeszczep 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, na podstawie odnalezionych opracowań dotyczących praktyki klinicznej znajdują się:

- dapson
- pentamidyna w postaci aerozolu
- atowakwon,
- pirymetamina + leukoworyna
- dapson + pirymetamina + leukoworyna
- atowakwon + pirymetamina + leukoworyna

2.4. Opinie eksperckie

Poniżej przedstawiono otrzymane opinie eksperckie. Wszyscy eksperci pozytywnie opowiedzieli się za finansowaniem ze środków publicznych leków zawierających sulfametoksazol + trymetoprym w rozważanych wskazaniach pozarejestacyjnych.

Jeden z ekspertów zgłosił ponadto, iż treść wskazania powinna być skorygowana. Obecnie wskazanie brzmi (...) u pacjentów po przeszczepie szpiku – profilaktyka; proponowana zmiana brzmi (...) u pacjentów po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych szpiku.

Tabela 6. Opinie polskich ekspertów dotyczących finansowania TMP/SMX w ocenianych wskazaniach pozarejestacyjnych.


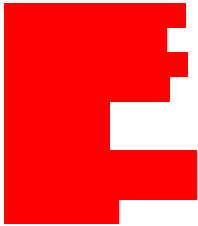
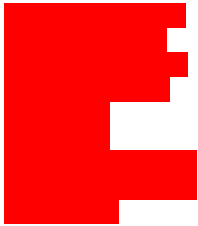
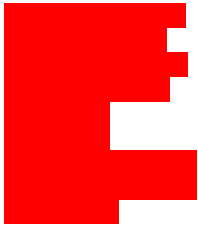
Ekspert	Argumenty za finansowaniem	Argumenty przeciwko finansowaniu	Stanowisko własne
	zakażenia u pacjentów po przeszczepieniu szpiku – profilaktyka		
	„Wszyscy biorcy przeszczepów komórkowych powinni otrzymywać profilaktykę zakażeń <i>Pneumocystis jirovecii</i> , przez co najmniej 6 m-cy po transplantacji lub do czas osiągnięcia CD4+>200/ul (co wystąpi wcześniej). Dłuższa profilaktyka jest wymagana w przypadku kontynuacji leczenia immunosupresyjnego - do końca jego stosowania lub do ustąpienia cGVHD. Lekiem pierwszego wyboru jest trimetoprim-sulfametoksazol. Alternatywą może być wziewna pentamidyna lub dapson.”	„Nie znajduję takich przyczyn.”	„Uważam, że lek powinien być finansowany ze środków publicznych we wskazaniach przedstawionych na początku formularza.”
	zakażenie <i>Pneumocystis jirovecii</i> u pacjentów z niedoborami odporności – profilaktyka		
	„Profilaktyka pierwszego wyboru dla zakażeń tym patogenem.”	„Nie znajduję takich przyczyn.”	„Uważam, że lek powinien być finansowany ze środków publicznych we wskazaniach przedstawionych na początku formularza.”
	zakażenia u pacjentów po przeszczepieniu szpiku – profilaktyka		
	„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”
	zakażenie <i>Pneumocystis jirovecii</i> u pacjentów z niedoborami odporności – profilaktyka		
	„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 7. Opinie polskich ekspertów dotyczące relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania TMP/SMX w ocenianym wskazaniu pozarejestacyjnym.

Ekspert	Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania
zakażenia u pacjentów po przeszczepieniu szpiku – profilaktyka; zakażenie <i>Pneumocystis jirovecii</i> u pacjentów z niedoborami odporności – profilaktyka	
[REDAKTOWANE]	„Jednoznaczna przewaga korzyści nad ryzykiem. Opinię przedstawiono na podstawie doświadczeń własnych i doniesień literaturowych.”
[REDAKTOWANE]	„Względnie niewielkie skutki uboczne. „Risk-benefit ratio” – zdecydowanie na korzyść leku (opinia własna).”

Tabela 8. Opinie polskich ekspertów dotyczące alternatywnych technologii medycznych względem stosowania TMP/SMX w ocenianych wskazaniach pozarejestacyjnych

Ekspert	Alternatywne technologie medyczne
zakażenia u pacjentów po przeszczepieniu szpiku – profilaktyka; zakażenie <i>Pneumocystis jirovecii</i> u pacjentów z niedoborami odporności – profilaktyka	
[REDAKTOWANE]	<p>„Profil wskazań i zakres użycia ocenianych technologii (leków) dotyczy bardzo różnorodnej populacji chorych. Co powoduje, że trudno jednoznacznie wskazać technologię (leki) alternatywną.</p> <p>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 chorym na niedobór odporności (np. Azathioprinum, Everolimusum, Sirolimusum, Valganciclovirum).</p> <p>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.</p> <p>Opinia powstała na podstawie doświadczeń własnych i piśmiennictwa.”</p>
[REDAKTOWANE]	„Brak. (Opinia własna oparta o piśmiennictwo).”

2.5. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Łącznie odnaleziono 5 rekomendacji klinicznych, z których 4 odnosiły się do wskazania zakażenie *Pneumocystis jirovecii* 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 pozarejestacyjnych.

Tabela 9. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Autorzy, przedmiot i metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja
Zakażenie Pneumocystis jirovecii u pacjentów z niedoborami odporności – profilaktyka	
<p>Infectious Diseases Society of America, September 10, 2015; USA (IDSA 2015) Wytyczne profilaktyki i leczenia zakażeń oportunistycznych u pacjentów dorosłych i nastolatków zakażonych HIV. 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 surogatowe punkty końcowe poddane walidacji klinicznej; II – jedno lub więcej poprawnie zaprojektowanych badań klinicznych bez randomizacji z długim czasem obserwacji; III – opinia ekspercka.</p>	<p>Profilaktyka pierwotna w kierunku PCP zalecana jest u pacjentów zarażonych HIV, włączając kobiety w ciąży w przypadku gdy:</p> <ul style="list-style-type: none"> – wartość CD4 < 200 komórek/mm³ (AI) lub; – wystąpiła kandydoza w obrębie gardła (AII) lub; – wartość CD4% < 14% (BII) lub; – wystąpiła choroba definiująca AIDS (BII) lub; – wartość CD4 > 200 lecz <250 i nie jest możliwe monitorowanie wartości CD4, np. co 3 miesiące (BII). <p>Zalecana terapia:</p> <ul style="list-style-type: none"> – TMP/SMX 1 x dzień (tabletki o pojedynczej lub podwójnej dawce) (AI). <p>Alternatywne opcje terapeutyczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> – TMP/SMX 3 x tydzień (tabletki o podwójnej dawce) (BI); – dapson 100 mg/dzień (BI); – dapson 50 mg/dzień + (pirymetamina 50 mg + leukoworyna 25 mg)/tydzień (BI); – dapson 200 mg + pirymetamina 75 mg + leukoworyna 25 mg / tydzień (BI); – pentamidyna w postaci aerozolu / miesiąc (BI); – atowakwon 1500 mg / dzień (BI); – atowakwon 1500 mg + pirymetamina 25 mg + leukoworyna 10 mg / dzień (BI).
<p>Zalecenia PTN AIDS, Profilaktyka pierwotna zakażeń oportunistycznych u dzieci, 2014 (Dobosz 2014)</p>	<p>Profilaktykę pierwotną Pneumocystis jirovecii stosuje się wyłącznie u niemowląt z wysokiego ryzyka transmisji odmatczynej oraz u dzieci z potwierdzonym zakażeniem HIV. [1,2] U niemowląt, które wymagały 3 lekowej profilaktyki transmisji wertykalnej HIV lub gdy nie otrzymały jej wcale należy rozpocząć od 5 tygodnia życia stosowanie kotrimoksazolu (trimetoprim/sulfametoksazol, TMP/SMX). Podaje się go doustnie TMP/SMX 150 mg/750 mg/m2/dobę w 2 dawkach podzielonych, przez 3 kolejne dni tygodnia, do czasu ostatecznego wykluczenia zakażenia HIV. Jeśli rozpoznaje się zakażenie HIV profilaktykę PCP należy kontynuować do ukończenia pierwszego roku życia.</p> <p>W przypadku uczulenia na kotrimoksazol alternatywnie można stosować dapsone (u dzieci ≥ 1 miesiąca życia) 2 mg/kg/1× dobę (max. 100 mg), lub 4 mg/kg 1× tydzień (max. 200 mg). W dalszej kolejności lekami zalecanymi w profilaktyce pneumocystozy są atowakwon i pentamidyna (w nebulizacji dla dzieci >5 r.ż), leki te ze względu na działania uboczne nie są stosowane.</p> <p>U dzieci zakażonych HIV profilaktykę pierwotną pneumocystozy stosuje się przez cały pierwszy rok niezależnie od stanu immunologicznego, po ukończeniu 1 roku życia profilaktyka pierwot-na obowiązuje dzieci z głębokim niedoborem odporności. [2]</p> <p>U dzieci >1 roku życia leczonych cART, u których stwierdza się stabilną wartość CD4 >15% przez co najmniej 6 miesięcy można odstawić profilaktykę pierwotną pneumocystozy.</p> <p>Profilaktyka pierwotna pneumocystozy kotrimoksazolem obejmuje równoległe zapobieganie toksoplazmozie.</p>
<p>Cooley 2014, USA Wytyczne diagnostyki, profilaktyki i leczenia zakażeń P. jirovecii u pacjentów z chorobami hematologicznymi i nowotworami narządów mięszsowych. Konsensus ekspertów i przegląd literatury Nie oceniono siły rekomendacji i jakości dowodów.</p>	<p>W pierwszej linii profilaktyki zakażeń P. jirovecii zaleca się stosowanie TMP/SMX, z wyjątkiem pacjentów, którzy wykazali nadwrażliwość lub alergię na TMP/SMX, lub u których jest planowana chemioterapia z użyciem metotreksatu.</p> <p>Druga linia leczenia zalecana jest wyłącznie w przypadku braku możliwości zastosowania TMP/SMX i obejmuje: dapson, pentamidynę, atowakwon.</p> <p>Profilaktyka powinna być prowadzona, co najmniej przez 6 tygodni po zaprzestaniu terapii korynkosteroidami. Dłuższy okres prowadzenia profilaktyki może być niezbędny, u pacjentów poddawanych chemioterapii. Profilaktyka ciągła powinna być rozważona u pacjentów, którzy doświadczyli wcześniej pneumocystozy i poddawani są ciągłej terapii immunosupresyjnej.</p>

Autorzy, przedmiot i metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja
<p>Infectious Diseases Society of America, November 6, 2013; USA (IDSA 2013) Wytyczne profilaktyki i leczenia zakażeń oportunistycznych u pacjentów pediatrycznych zakażonych HIV. 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 surogatowe punkty końcowe poddane walidacji klinicznej; II – jedno lub więcej poprawnie zaprojektowanych badań klinicznych bez randomizacji z długim czasem obserwacji; III – opinia ekspercka. * (gwiazdka) – oznaczono rekomendacje przygotowane na podstawie dowodów naukowych wyłącznie dla populacji dorosłych.</p>	<p>Profilaktyka PCP jest wysoce skuteczna, i jest rekomendowana u wszystkich dzieci powyżej 6 roku życia, w przypadku gdy: – wartość CD4 < 200 komórek/mm³ (AII) lub; – wartość CD4% < 15% (AII); u wszystkich dzieci od 1 do 6 roku życia, w przypadku gdy: – wartość CD4 < 500 komórek/mm³ (AII) lub; – wartość CD4% < 15% (AII); oraz u wszystkich dzieci poniżej 1 roku życia, niezależnie od poziomu CD4 (AII). Profilaktyka powinna być prowadzona u wszystkich dzieci, w przypadku których nie może być potwierdzona obecność infekcji HIV (AIII). Preferowaną formą terapii jest stosowanie TMP/SMX podawane przez 3 kolejne dni w tygodniu lub codziennie, z uwagi na wysoką skuteczność, relatywnie wysokie bezpieczeństwo, niski koszt oraz szerokie spektrum działania (AI). W przypadku braku możliwości podawania TMP/SMX, w drugiej linii leczenia zaleca się atowakwon (AI) lub dapson (BI*).* W przypadku braku możliwości zastosowania I i II linii leczenia, oraz w przypadku gdy możliwe jest u dziecka stosowanie leków w aerozolu zaleca się stosowanie pentamidyny w aerozolu (BI*).* Pentamidyna w postaci dożylniej nie jest zalecana jeśli możliwe są inne metody leczenia (BII).</p>
Zakażenia u pacjentów po przeszczepieniu szpiku – profilaktyka	
<p>Gajurel 2015, Międzynarodowe Wytyczne diagnostyki, profilaktyki, terapii toksoplazmozy u pacjentów po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych Konsensus ekspertów i przegląd literatury. Nie oceniono siły rekomendacji i jakości dowodów.</p>	<p>Zaleca się prowadzenie profilaktyki toksoplazmozy u pacjentów seropozytywnych, poddawanych allogenicznemu przeszczepieniu komórek krwiotwórczych. Na przykładzie analogii do pacjentów z infekcją HIV, oraz ograniczonych danych dotyczących pacjentów po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych, zaleca się stosowanie TMP/SMX w postaci doustnej lub dożylniej w dawce 80/400 mg/dzień. Nie zaleca się dawkowania leku rzadziej niż 3x/tydzień. W takim przypadku stosuje się dawkę 160/800 mg /3 x tydzień. W przypadku, gdy nie jest możliwe stosowanie TMP/SMX, zaleca się atowakwon, doustnie w dawce 1500 mg/dzień. Nie zaleca się dawkowania innego niż 1 x dzień. W pozostałych przypadkach można zastosować następujące leczenie: – pirymetamina + sulfadoksyna + kwas foliowy – dapson lub azytromycyną lub klindamycyną w monoterapii lub w terapii złożonej z pirymetaminą i kwasem foliowym Profilaktykę należy kontynuować, przez co najmniej 6 miesięcy. Przedłużenie profilaktyki należy rozważyć w przypadku pacjentów poddawanych immunosupresji.</p>

3. Analiza kliniczna

3.1. Metodologia analizy klinicznej

Przeprowadzono wyszukiwanie w bazach: PubMed, Embase i Cochrane Library (13.04.2016), ograniczając wyszukiwanie od daty ostatniego wyszukiwania Agencji w poprzednich opracowaniach, stanowiących załącznik do niniejszego opracowania. 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.

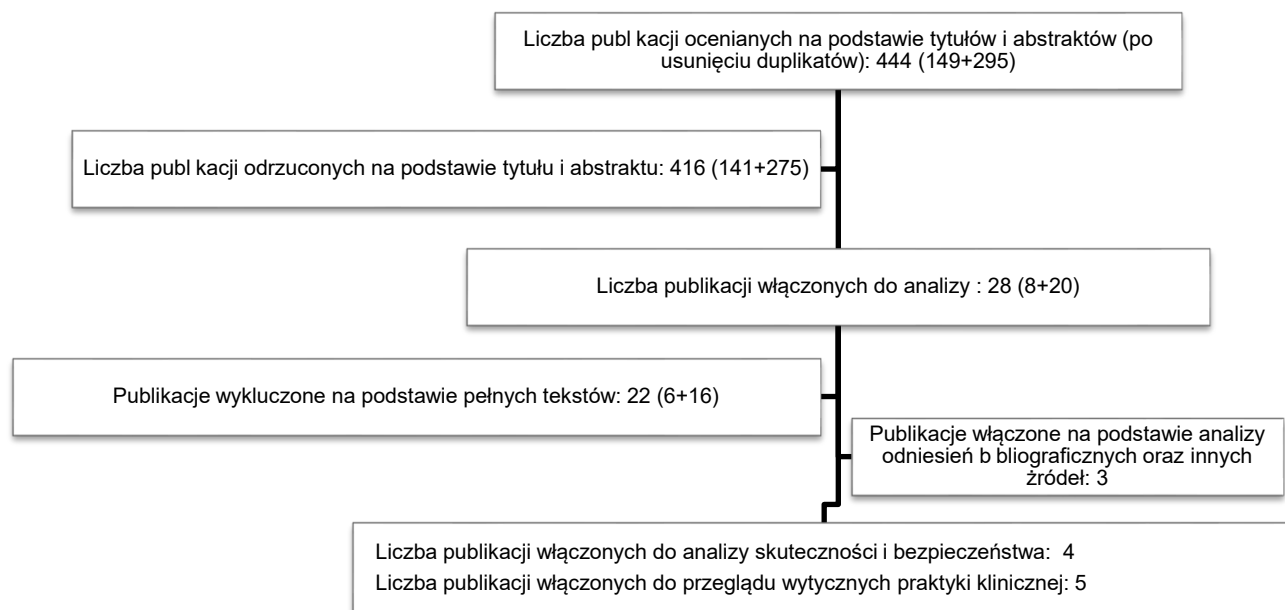
Pierwszy etap doboru badań – obejmował selekcję na podstawie abstraktów, drugi – na podstawie pełnych tekstów publikacji. Wybór badań przeprowadzony został w oparciu o szczegółowy protokół, określający kryteria włączenia i wykluczenia z analizy, opracowany przed przystąpieniem do zestawienia danych.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

Tabela 10. Kryteria włączenia do przeglądu

Opis	Komentarz
<u>Populacja</u> : pacjenci po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych oraz pacjenci z niedoborami odporności	-
<u>Interwencje</u> : sulfametoksazol + trymetoprim podawany w profilaktyce	-
<u>Komparator</u> : dowolny	Gdyby w wyniku wyszukiwania nie odnaleziono badań bezpośrednio 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

3.2.1. Zakażenia P. jiroveci u pacjentów z niedoborami odporności – profilaktyka

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

Do przeglądu włączono publikację Stern 2014 stanowiącą przegląd systematyczny literatury wraz metaanalizą danych, oceniający skuteczność profilaktyki P. jiroveci u pacjentów z obniżoną odpornością wywołaną innymi

czynnikami niż zakażenia HIV. Do analizy włączono badania kliniczne randomizowane oraz quasi-randomizowane, do których włączano pacjentów z następującymi problemami zdrowotnymi:

- nowotwory (hematologiczne oraz organów miękkich);
- pacjenci po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych;
- pacjenci po przeszczepieniu narządów miękkich;
- pacjenci leczeni kortykosteroidami;
- pacjenci otrzymujący leki immunosupresyjne;
- pacjenci z ciężkim niedożywieniem;
- pacjenci z pierwotnymi niedoborami odporności.

W ramach systematycznego przeglądu literatury wykonanego w ramach publikacji Stern 2014 przeszukano bazy informacji medycznej (CENTRAL, EMBASE, MEDLINE i inne) do marca 2014 roku włącznie. Ostatecznie do analizy włączono 13 badań klinicznych. Zidentyfikowane następujące porównania (część badań obejmowało więcej niż dwa ramiona, stąd suma porównań przewyższa liczbę włączonych badań):

- profilaktyka doustna TMP/SMX vs. placebo/brak leczenia – 7 badań;
- profilaktyka doustna TMP/SMX vs. antybiotyki z grupy chinolonów – 3 badania;
- profilaktyka doustna TMP/SMX / 1 x dzień vs. TMP/SMX / 3 x tydzień – 2 badania;
- profilaktyka doustna TMP/SMX vs. sulfadoksyna/pirymetamina – 1 badanie;
- profilaktyka doustna TMP/SMX vs. atowakwon – 1 badanie;
- profilaktyka doustna TMP/SMX + kolistyna vs. ofloksacyna vs. cyprofloksacyna – 1 badanie.

Pierwszorzędowy punkt końcowy obejmował wystąpienie zakażenia *P. jirovecii* (pneumocystozy, PCP). Do porównania włączono 10 badań klinicznych, obejmujących 1000 pacjentów, oceniających skuteczność profilaktyki TMP/SMX w porównaniu z inną interwencją. Uzyskano istotną statystycznie redukcję występowania PCP w grupie TMP/SMX, RR = 0,15 (95%CI: 0,04–0,62). NNT odnoszące się do liczby pacjentów, u których należy rozpocząć profilaktykę w celu uniknięcia jednego zachorowania PCP wyniosło 19 (95%CI:14–42).

Do porównania włączono również 7 badań klinicznych, obejmujących 707 pacjentów, oceniających skuteczność profilaktyki TMP/SMX w porównaniu z placebo/brakiem leczenia. Profilaktyka TMP/SMX wpłynęła na redukcję występowania PCP w grupie TMP/SMX, RR = 0,17 (95%CI: 0,01–1,0) – odnotowano jedną infekcję w grupie TMP/SMX (1/372) oraz 26 infekcji w grupie placebo/braku leczenia (26/372).

Do drugorzędowych punktów końcowych zaliczono:

- śmiertelność całkowitą: Nie wykazano różnic istotnych statystycznie w zakresie wpływu profilaktyki TMP/SMX na śmiertelność całkowitą pacjentów.
- śmiertelność związaną z wystąpieniem pneumocystozy: Wykazano istotną statystycznie różnicę w częstości występowania śmiertelności związanej z wystąpieniem PCP. W grupie TMP/SMX uzyskano 83% redukcję śmiertelności pacjentów związanej z PCP (RR = 0,17, 95%CI: 0,03–0,94)
- występowanie infekcji innych niż wywołanych *P. jirovecii*: Dla porównania z placebo/brakiem leczenia zastosowanie TMP/SMX istotnie statystycznie obniżało występowanie u pacjentów innych niż wywołane przez *P. jirovecii* (RR = 0,44, 95%CI: 0,21–0,90). Dla porównania z antybiotykami z grupy chinolonów, wykazano, iż zastosowanie antybiotyków z grupy chinolonów wykazuje wyższą skuteczność niż schemat TMP/SMX (RR = 1,90, 9%CI:1,14–1,96).
- zdarzenia niepożądane: Nie wykazano różnic istotnych statystycznie w częstości występowania zdarzeń niepożądanych między grupą TMP/SMX a grupą placebo/braku leczenia (RR = 1,01, 95%CI: 0,82–1,24). W badaniach porównujących TMP/SMX z placebo/brakiem leczenia nie odnotowano jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych w grupie TMP/SMX. Wykazano istotnie statystycznie wyższą częstość występowania zdarzeń niepożądanych w grupie TMP/SMX w porównaniu z grupą antybiotyków z grupy chinolonów (RR = 4,66, 95%CI: 2,55–8,53).

Ponadto odnaleziono przegląd systematyczny Onakpoya 2015 obejmujący populację pacjentów pediatrycznych z niedoborami odporności. Skuteczność profilaktyki TMP/SMX oceniano w subpopulacji pacjentów z zakażeniem HIV oraz u pacjentów z nowotworami. Zakres przeglądu dla pacjentów z nowotworami pokrywa się

z zakresem przeglądu Stern 2014 opisanego powyżej, w związku z tym odstąpiono od ponownego przedstawiania tych wyników.

Do analizy skuteczności TMP/SMX w populacji pacjentów z zakażeniem HIV włączono 3 badania kliniczne, w których TMP/SMX podawano w postaci doustnej w tabletkach lub zawiesinie. W jednym z badań podawano wyłącznie TMP/SMX (Chintu 2004) w dwóch pozostałych w TMP/SMX podawano w schemacie z izoniazydem (Madhi 2011, Zar 2007). Wszystkie badania były kontrolowane placebo. Czas stosowania interwencji wahał się od 18,9 do 24,7 miesięcy.

W populacji pacjentów z zakażeniem HIV skuteczność schematu TMP/SMX oceniano dla następujących punktów końcowych:

- wystąpienie pneumocystozy: Jedynie w badaniu Chintu 2004 (n = 534) oceniano bakteriologicznie wymazy z nosogardła pacjentów. Spośród 79 próbek pobranych od pacjentów potwierdzono jeden przypadek wystąpienia pneumocystozy, który wystąpił w grupie placebo.
- odsetek pacjentów wymagających hospitalizacji: Jedynie w badaniu Chintu 2004 (n = 534) oceniano ten punkt końcowy. Odsetek pacjentów wymagających hospitalizacji był istotnie statystycznie niższy w grupie interwencji 0,48 vs. 0,63 w porównaniu z grupą placebo (RR = 0,77, 95%CI:0,62–0,95, p = 0,01).
- Śmiertelność: We wszystkich badaniach (n = 1344) raportowano śmiertelność wśród pacjentów. Metaanaliza danych nie wykazała istotnej statystycznie różnicy w śmiertelności pacjentów między grupą interwencji a grupą placebo (RR = 0,82, 95%CI: 0,46–1,46, p = 0,58). Z uwagi na wysoką heterogeniczność badań przedstawiano również oddzielnie wyniki badania Chintu 2004, w którym TMP/SMX stosowany był w monoterapii – uzyskano istotną statystycznie różnicę w śmiertelności pomiędzy grupą interwencji i grupą placebo (RR = 0,67, 95%CI:0,53–0,85, p = 0,001).
- zdarzenia niepożądane: do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych zaliczono: niedokrwistość, neutropenię, trombocytopenię, podwyższenie poziomu transaminazy alaninowej, nudności i wymioty, neuropatie obwodowe oraz wysypkę. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych między grupą interwencji a grupą kontrolną (RR = 1,10, 95%CI: 0,75–1,64, p = 0,28).

Ponadto dodatkowo włączono jeden umiarkowanej jakości przegląd systematyczny literatury Kostakis 2014 obejmujący subpopulację pacjentów po przeszczepieniu wątroby. Wyszukiwanie przeprowadzono w bazie MEDLINE, włączano publikacje opublikowane do września 2013. Do analizy włączono 35 publikacji (badania prospektywne, opisy i serie przypadków). Przeprowadzono wyłącznie jakościową analizę wyników (brak metaanalizy). W przeglądzie oceniano jeden punkt końcowy dla obu badanych grup: wystąpienie pneumocystozy. Pneumocystozę diagnozowano u 1–11% pacjentów z grupy braku profilaktyki i u 0–3% pacjentów z grupy TMP/SMX.

3.2.2. Zakażenia u pacjentów po przeszczepieniu szpiku – profilaktyka

Profilaktyka z użyciem TMP/SMX w kierunku *P. jiroveci* u pacjentów po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych została opisana już w rozdziale powyżej (przegląd systematyczny Stern 2014).

Ponadto odnaleziono przegląd systematyczny literatury Kimura 2014, do którego włączono jedno badanie oceniające skuteczność terapii TMP/SMX u pacjentów po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych, badanie Lew 1995. Badanie to zostało już przedstawione w opracowaniu nr: AOTM-RK-434-7/2013 (Acyklowir, itraconazol, 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) stanowiącym załącznik to niniejszego opracowania.

W związku z powyższym odstąpiono od powtórnego przedstawiania wyników.

3.2.3. Dodatkowa analiza bezpieczeństwa (na podstawie ChPL)

Najczęściej występują dolegliwości ze strony układu pokarmowego (nudności, biegunka, wymioty) oraz zmiany skórne (wysypka, pokrzywka).

Poniżej wymieniono działania niepożądane kotrimoksazolu, według klasyfikacji układów i narządów.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego: Agranulocytoza, niedokrwistość aplastyczna, hemolityczna lub megaloblastyczna, eozynofilia, hipoprotrombinemia, leukopenia, methemoglobinemia, neutropenia, małopłytkowość.

Zaburzenia układu immunologicznego: Zespół choroby posurowiczej, reakcje anafilaktyczne, (w tym ciężkie, zagrażające życiu), alergiczne zapalenie mięśnia sercowego, obrzęk naczynioruchowy, gorączka polekowa, plamica Henocha-Schoenleina, zespół toczeniopodobny, dreszcze, wysypki alergiczne (często), objawy nadwrażliwości ze strony układu oddechowego, rzadko guzkowe zapalenie okołotętnicze, przekrwienie spojówki i twardówki oka.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania: Hiperkaliemia, hiponatremia, brak łaknienia, rzadko hipoglikemia.

Zaburzenia psychiczne: Depresja, omamy.

Zaburzenia układu nerwowego: Ból głowy, zawroty głowy, aseptyczne zapalenie opon mózgowych, drgawki, zapalenie nerwów obwodowych, ataksja, szumy uszne, apatia, nerwowość.

Zaburzenia układu oddechowego klatki piersiowej i śródpiersia: Dusznność, kaszel, nacieki w płucach.

Zaburzenia żołądka i jelit: Biegunka, nudności, wymioty, bóle brzucha, zapalenie języka, zapalenie jamy ustnej, rzekomobłoniaste zapalenie jelit, zapalenie trzustki.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: Zwiększenie aktywności aminotransferaz, zapalenie wątroby niekiedy z żółtaczką cholestatyczną lub martwicą wątroby (rzadko).

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: Wysypka, pokrzywka, świąd skóry, nadwrażliwość na światło, złuszczone zapalenie skóry, rumień wielopostaciowy. Bardzo rzadko zgłaszano przypadki zespołu Stevens-Johnsona (ang. SJS) i martwicy toksycznorozpływnej (ang. TEN).

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: Bóle stawów, bóle mięśni.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych: Krystaluria, niewydolność nerek, śródmiąższowe zapalenie nerek, toksyczny zespół nerczycowy z oligurią lub anurią, zwiększenie stężenia azotu pozabiałkowego, zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy, rzadko nasilenie diurezy.

Inne: Osłabienie, uczucie zmęczenia, bezsenność.

3.3. Ograniczenia

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

4. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Poniżej przedstawiono aktualny stan finansowania produktów leczniczych objętych zleceniem MZ zawierających substancje czynne sulfametoksazol + trymetoprym.

Tabela 11. Status refundacyjny produktów leczniczych zawierających substancje czynne sulfametoksazol + trymetoprym na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 25 kwietnia 2016 r.

ZO	Grupa limitowa	UCZ	CHB	CD	WLF	Zakr. wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	PO	WDŚ
Bactrim, syrop, 200+40 mg/5 ml, 1 but.po 100 ml, 5909990312610	Sulfametoksazol w połączeniu z trimetoprymem do stosowania doustnego - postaci	8,86	9,30	12,59	12,59	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	zakażenia u pacjentów po przeszczepie szp ku – profilaktyka; zakażenie Pneumocystis jirovecii u pacjentów z niedoborami odporności – profilaktyka; zakażenia u pacjentów leczonych cyklofosfamidem - profilaktyka	50%	6,30
Biseptol, zawiesina doustna, 200+40 mg/5 ml, 1 but.po 100 ml, 5909990117819		8,93	9,38	12,68	12,59			50%	6,39
Biseptol 120, tabl., 100+20 mg, 20 szt. (1 blist.po 20 szt.) 5909990117529	mu z trimetoprymem do stosowania	8,53	8,96	10,15	3,95	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień	zakażenia u pacjentów po przeszczepie szp ku – profilaktyka; zakażenie Pneumocystis jirovecii u	50%	8,18

ZO	Grupa limitowa	UCZ	CHB	CD	WLF	Zakr. wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	PO	WDŚ
Biseptol 480, tabl., 400+80 mg, 20 szt. (1 blist.po 20 szt.), 5909990117611		15,01	15,76	19,64	15,79	wydania decyzji	pacjentów z niedoborami odporności – profilaktyka; zakażenia u pacjentów leczonych cyklofosfamidem - profilaktyka	50%	11,75
Biseptol 480, tabl., 400+80 mg, 20 szt., 5909991192341		11,02	11,57	15,45	15,45		-	50%	7,73
Biseptol 480, tabl., 400+80 mg, 20 szt., 5909991232092		10,79	11,33	15,21	15,21		-	50%	7,61
Biseptol 480, tabl., 400+80 mg, 20 tabl., 5909997231563		11,34	11,91	15,79	15,79		-	50%	7,9
Biseptol 960, tabl., 800+160 mg, 10 szt. (1 blist.po 10 szt.), 5909990117710		15,12	15,88	19,76	15,79		zakażenia u pacjentów po przeszczepie szp ku – profilaktyka; zakażenie Pneumocystis jirovecii u pacjentów z niedoborami odporności – profilaktyka; zakażenia u pacjentów leczonych cyklofosfamidem - profilaktyka	50%	11,87
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	
Bactrim, 200 g + 40 g / 5 ml, 100 ml, 5909990312610	321 598,19	295 470,24	233 675,85	204 071,05	188 800,29	126 818,26	92 316,84	235 192,37	280 189,26	239 022,04	266 677,30	241 460,61	2 725 292,30	
BISEPTOL 120, 100 mg + 20 mg, 20 tabl. (blister), 5909990117529	423,55	441,3	279,74	333,34	340,81	356,57	293,53	315,2	395,97	273,83	405,82	301,41	4 161,07	
BISEPTOL 480, 400 mg + 80 mg, 20 tabl., 5909990117611	93 306,95	91 064,99	73 303,16	62 778,54	59 437,99	53 637,34	46 816,46	65 232,09	77 063,24	69 264,21	75 348,33	67 414,46	834 667,76	
BISEPTOL 960, 800 mg + 160 mg, 10 tabl. (blist.), 5909990117710	329 701,87	338 420,68	282 247,22	237 955,80	231 736,37	229 443,02	203 449,28	253 242,47	294 271,97	264 839,58	282 324,16	256 271,67	3 203 904,09	
Biseptol, 200 g + 40 g / 5 ml, 100 ml, 5909990117819	54 438,63	53 276,50	42 481,52	38 430,23	35 115,54	26 098,53	20 135,87	40 582,89	48 603,00	43 656,34	39 046,18	18 398,49	460 263,72	
Biseptol 480, 400+80 mg, 20 tabl., 5909997231563	1 451,77	2 327,60	2 130,31	1 656,90	1 641,12	1 893,60	1 948,83	2 903,55	2 737,83	2 808,85	2 935,10	3 069,23	27 504,69	
Biseptol 480, 400+80 mg, 20 szt., 5909991192341	-	-	-	-	-	-	-	-	23,16	23,16	7,72	30,88	84,92	
Biseptol 480, 400+80 mg, 20 szt., 5909991232092	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,00	
													Suma	7 255 878,55

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 czynnych sulfametoksazol + trymetoprym w następujących wskazaniach pozarejestacyjnych:

- zakażenia u pacjentów po przeszczepie szpiku – profilaktyka;
- zakażenie *Pneumocystis jirovecii* u pacjentów z niedoborami odporności – profilaktyka.

Sulfametoksazol + trymetoprym w ocenianych wskazaniach był już przedmiotem oceny Agencji:

- Acyklowir, itraconazol, 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.
- 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.

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

Problem zdrowotny

Zakażenia oportunistyczne występują u osób pozbawionych sprawności naturalnych mechanizmów odpornościowych. Są wywoływane przez drobnoustroje z grupy liczącej ponad 100 patogenów. Prawdopodobieństwo rozwoju większości zakażeń oportunistycznych jest skorelowane z postępowaniem degradacji układu odpornościowego.

Niedobory odporności to stany chorobowe związane z niewydolnością układu immunologicznego.

Oceniana technologia medyczna

Sulfametoksazol + trymetoprym (ko-trymoksazol) – oba związki działają synergicznie, zaburzając różne etapy syntezy kwasu foliowego, co prowadzi do zahamowania syntezy DNA bakterii.

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

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

Podsumowanie rekomendacji klinicznych

Łącznie odnaleziono 5 rekomendacji klinicznych, z których 4 odnosiły się do wskazania zakażenie *Pneumocystis jirovecii* u pacjentów z niedoborami odporności – profilaktyka, a jedna do wskazania zakażenia u pacjentów po przeszczepie szpiku – profilaktyka. Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi kotrymoksazol (sulfametoksazol + trymetoprym) stanowi pierwszą linię leczenia w rozpatrywanych wskazaniach pozarejestacyjnych.

6. Źródła

- Cooley 2014** Cooley, L. 2014. Consensus guidelines for diagnosis, prophylaxis and management of *Pneumocystis Jirovecii* pneumonia in patients with haematological and solid malignancies, 2014. *Internal Medicine Journal Part B*. 44:1350-1363.
- Dobosz 2014** S Dobosz, M Marczyńska, M Szczepańska-Putz, A Oldakowska, J Popielska. Profilaktyka pierwotna zakażeń oportunistycznych u dzieci. *Polskie Towarzystwo Naukowe AIDS*. Warszawa–Wrocław 2014
- Gajurel 2015** Gajurel, K., R. Dhakal, and J. G. Montoya. 2015. *Toxoplasma* prophylaxis in haematopoietic cell transplant recipients: a review of the literature and recommendations. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 28:283-292.
- IDSA 2013** Panel on Opportunistic Infections in HIV-Exposed and HIV-Infected Children. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Exposed and HIV-Infected Children. Department of Health and Human
- IDSA 2015** Panel on Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America.
- Kostakis 2014** Kostakis, I. D. 2014. *Pneumocystis Jirovecii* pneumonia in liver transplant recipients: a systematic review. *Transplantation proceedings* 46:3206-3208.
- Onakpoya 2015** Onakpoya, I. J., G. Hayward, and C. J. Heneghan. 2015. Antibiotics for preventing lower respiratory tract infections in high-risk children aged 12 years and under. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
- Stern 2014** Stern, A., H. Green, M. Paul, L. Vidal, and L. Le bovic. 2014. Prophylaxis for *Pneumocystis pneumonia* (PCP) in non-HIV immunocompromised patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.

7. Załączniki

7.1. Strategie wyszukiwania Agencji

MEDLINE (szpik) 16.03.2016

ID	Kwerenda	Trafienia
22	Search ((((((sulfamethoxazole) AND Trimethoprim)) OR cotrimoxazole) OR co-trimoxazole)) 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	24
21	Search ((((((sulfamethoxazole) AND Trimethoprim)) OR cotrimoxazole) OR co-trimoxazole)) AND (("Bone Marrow Transplantation"[Mesh]) OR ((((((Hematopoietic) AND Stem) AND Cell) AND Transplantation)) OR "Hematopoietic Stem Cell Transplantation"[Mesh]))	180
20	Search (((sulfamethoxazole) AND Trimethoprim)) OR cotrimoxazole OR co-trimoxazole	17032
19	Search (sulfamethoxazole) AND Trimethoprim	14070
18	Search cotrimoxazole	9029
17	Search co-trimoxazole	8815
16	Search sulfamethoxazole	16053
15	Search Trimethoprim	18722
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

MEDLINE (P. jiroveci) 16.03.2016

ID	Kwerenda	Trafienia
23	Search ((((((PCP) OR carinii) OR "Pneumocystis carinii"[Mesh]) OR (((jirovecii) OR "Pneumocystis jirovecii"[Mesh])))) AND ((((((sulfamethoxazole) AND Trimethoprim)) OR cotrimoxazole) OR co-trimoxazole)) Filters: Publication date from 2015/05/01 to 2016/12/31	36
22	Search ((((((PCP) OR carinii) OR "Pneumocystis carinii"[Mesh]) OR (((jirovecii) OR "Pneumocystis jirovecii"[Mesh])))) AND ((((((sulfamethoxazole) AND Trimethoprim)) OR cotrimoxazole) OR co-trimoxazole))	1454
21	Search (((PCP) OR carinii) OR "Pneumocystis carinii"[Mesh]) OR (((jirovecii) OR "Pneumocystis jirovecii"[Mesh]))	18059
20	Search PCP	10743
19	Search carinii	8011
17	Search ((((((sulfamethoxazole) AND Trimethoprim)) OR cotrimoxazole) OR co-trimoxazole)	17066
18	Search "Pneumocystis carinii"[Mesh]	378
16	Search ((jirovecii) OR "Pneumocystis jirovecii"[Mesh])	1314

EMBASE (szpik) 16.03.2016

ID	Kwerenda	Trafienia
1	exp hematopoietic stem cell transplantation/	43246
2	Hematopoietic.af.	140729

ID	Kwerenda	Trafienia
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	litraconazole.af.	24780
11	9 or 10	24780
12	8 and 11	1307
13	exp cotrimoxazole/	55180
14	Trimethoprim.af.	24246
15	sulfamethoxazole.af.	17319
16	co-trimoxazole.af.	2390
17	cotrimoxazole.af.	55655
18	14 and 15	13373
19	13 or 16 or 17 or 18	61544
20	8 and 19	2066
21	limit 20 to yr="2013"	129

EMBASE (P. jiroveci) 16.03.2016

ID	Kwerenda	Trafienia
1	exp cotrimoxazole/	55361
2	Trimethoprim.af.	24339
3	sulfamethoxazole.af.	17406
4	co-trimoxazole.af.	2412
5	cotrimoxazole.af.	55839
6	2 and 3	13436
7	1 or 4 or 5 or 6	61753
8	exp Pneumocystis jiroveci/	2230
9	jirovecii.af.	1345
10	8 or 9	2609
11	exp pneumocystis carinii/	3704
12	carini.af.	1024
13	11 or 12	4718
14	carinii.af.	8442
15	13 or 14	9448
16	PCP.af.	12683
17	10 or 15 or 16	22316
18	7 and 17	3561
19	limit 18 to ((english or polish) and yr="2014 -Current")	296

Cochrane (szpik) 16.03.2016

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

ID	Kwerenda	Trafienia
6	4 and 5 Publication Year from 2013	8
7	Trimethoprim and sulfamethoxazole (Word variations have been searched)	1414
8	co-trimoxazole or cotrimoxazole (Word variations have been searched)	1116
9	7 or 8	1988
10	4 and 9 Publication Year from 2013	6

Cochrane (P. jiroveci) 16.03.2016

ID	Kwerenda	Trafienia
1	MeSH descriptor: [Trimethoprim, Sulfamethoxazole Drug Combination] explode all trees	701
2	Trimethoprim and sulfamethoxazole (Word variations have been searched)	1413
3	co-trimoxazole or cotrimoxazole (Word variations have been searched)	1117
4	1 or 2 or 3	1989
5	MeSH descriptor: [Pneumocystis jirovecii] explode all trees	13
6	MeSH descriptor: [Pneumocystis carinii] explode all trees	1
7	jirovecii or carini or carinii or PCP (Word variations have been searched)	802
8	5 or 6 or 7	802
9	4 and 8 Publication Year from 2014 to 2016	8

7.2. Wykaz publikacji wykluczonych oraz przyczyn wykluczenia

Tabela 13. Wykaz publikacji wykluczonych oraz przyczyn wykluczenia (Jirovecii)

Publikacja	Przyczyny wykluczenia
Almeida-Ricardo, A. M. B., C. N. Hasimoto, A. Kim, E. N. Hasimoto, and D. R. El. 2015. Antibiotic prophylaxis for surgical site infection in people undergoing liver transplantation. Cochrane Database of Systematic Reviews 5;12:CD010164.	Publikacja nie ocenia skuteczności profilaktyki z użyciem schematu TMP/SMX.
Averbuch, D. 2013. Targeted therapy against multi-resistant bacteria in leukemic and hematopoietic stem cell transplant recipients: Guidelines of the European conference on Infections in Leukemia (ECIL-4, 2011). Haematologica 98:1836-1847.	Publikacja nie ocenia skuteczności profilaktyki z użyciem schematu TMP/SMX.
Bwakura, D. M., L. Kendall, K. S. Bakeera, N. P. Nahiry, R. Keishanyu, K. Nathoo, M. J. Spyer, A. Kekitiinwa, J. Lutaakome, T. Mhute, P. Kasirye, P. Munderi, V. Musiime, D. M. Gibb, A. S. Waker, and A. J. Prendergast. 2014. A randomized trial of prolonged co-trimoxazole in HIV-infected children in Africa. The New England journal of medicine 370:41-53.	Publikacja nie ocenia skuteczności schematu TMP/SMX. Publikacja ocenia optymalną długość trwania profilaktyki. Odnaleziono przegląd systematyczny obejmujący tożsamą populację.
Caselli, D. 2014. Single-day trimethoprim/sulfamethoxazole prophylaxis for pneumocystis pneumonia in children with cancer. Journal of Pediatrics 164:389-392.	Analiza retrospektywna – wykluczono ze względu na fakt odnalezienia publikacji o wyższej jakości.
Jiang, X. 2015. Prophylaxis and treatment of Pneumocystis Jiroveci pneumonia in lymphoma patients subjected to rituximab-contained therapy: A systemic review and meta-analysis. PLoS ONE 10:no.	Publikacja nie ocenia skuteczności profilaktyki z użyciem schematu TMP/SMX.
Katsuyama, T. 2014. Prophylaxis for Pneumocystis pneumonia in patients with rheumatoid arthritis treated with biologics, based on risk factors found in a retrospective study. Arthritis research & therapy 16:R43.	Analiza retrospektywna – wykluczono ze względu na fakt odnalezienia publikacji o wyższej jakości.
Kimura, S., Y. Akahoshi, H. Nakano, T. Ugai, H. Wada, R. Yamasaki, Y. Ishihara, K. Kawamura, K. Sakamoto, M. Ashizawa, M. Sato, K. Terasako-Saito, H. Nakasone, M. Kikuchi, R. Yamazaki, S. Kako, J. Kanda, A. Tanihara, J. Nishida, and Y. Kanda. 2014. Antibiotic prophylaxis in hematopoietic stem cell transplantation. A meta-analysis of randomized controlled trials. J. Infect. 69:13-25.	Przegląd systematyczny literatury, do którego włączono wyłącznie jedno badanie, opisane już w poprzednim raporcie.
Kushima, H., H. Ishii, I. Tokimatsu, K. Umeki, T. Sato, and J. I. Kadota. 2015. Effects of sulfamethoxazole-trimethoprim on airway colonization with Pneumocystis Jirovecii. Jpn. J. Infect. Dis.	Publikacja w języku obcym, innym niż angielski
Lopez-Sanchez, C. 2015. Epidemiology and long-term survival in HIV-infected patients with pneumocystis Jirovecii pneumonia in the HAART era. Medicine (United States) 94:e681.	Schemat TMP/SMX podawano w postaci dożylniej, a nie doustnej.
Mayer, K., C. Hahn-Ast, S. Muckter, A. Schmitz, S. Krause, L. Felder, I. Bekeredjian-Ding, E. Molitor, P. Brossart, and M. von Lilienfeld-Toal. 2015. Comparison of antibiotic prophylaxis with cotrimoxazole/colistin (COT/COL) versus ciprofloxacin (CIP) in patients with acute myeloid leukemia. Support. Care Cancer 23:1321-1329.	Analiza retrospektywna – wykluczono ze względu na fakt odnalezienia publikacji o wyższej jakości.

Publikacja	Przyczyny wykluczenia
Mishra, A. 2013. Incidence of pneumocystis jirovecii infection and duration of prophylaxis after allogeneic stem cell transplantation. <i>Biology of blood and marrow transplantation Conference</i> :S267-S268.	Publikacja nie ocenia skuteczności profilaktyki z użyciem schematu TMP/SMX.
Mori, S. and M. Sugimoto. 2015. Pneumocystis Jirovecii Pneumonia in Rheumatoid Arthritis Patients: Risks and Prophylaxis Recommendations. <i>Clin. Med. Insights Circ. Respir. Pulm. Med.</i> 9:29-40.	Brak sformułowanych rekomendacji. Brak systematycznego przeglądu literatury.
Mulpuru, S., G. Knoll, C. Weir, M. Desjardins, D. Johnson, I. Gorn, T. Fairhead, J. Bissonnette, N. Bruce, B. Toye, K. Suh, and V. Roth. 2016. Pneumocystis pneumonia outbreak among renal transplant recipients at a North American transplant center: Risk factors and implications for infection control. <i>Am. J. Infect. Control</i> 44:425-431.	Analiza retrospektywna – wykluczono ze względu na fakt odnalezienia publikacji o wyższej jakości.
Ono, K. 2015. Twice-weekly trimethoprim-sulfamethoxazole for the prevention of pneumocystis Jirovecii pneumonia in Non-Hodgkin lymphoma patients. <i>Blood Conference</i> :5093.	Analiza retrospektywna – wykluczono ze względu na fakt odnalezienia publikacji o wyższej jakości.
Proudfoot, R. 2015. UK survey of Pneumocystis Jirovecii Pneumonia (PJP) prophylaxis use in paediatric oncology patients. <i>Archives of disease in childhood</i> 100:115.	Publikacja nie ocenia skuteczności profilaktyki z użyciem schematu TMP/SMX.
Rasheed, W., A. Ghavamzadeh, R. Hamladji, O. T. Ben, A. Alseraihy, F. bdel-Rahman, A. Elhaddad, A. Alabdulaaly, D. Dennison, A. Ibrahim, A. Bazarbachi, M. A. Bekadja, S. Y. Mohamed, S. N. Adil, P. Ahmed, S. Bencheekroun, M. Ramzi, M. Jarrar, K. Alimoghaddam, F. Hussain, A. Hamidieh, and M. Aljurf. 2013. Hematopoietic stem cell transplantation practice variation among centers in the Eastern Mediterranean Region (EMRO): Eastern Mediterranean Bone Marrow Transplantation (EMBT) group survey. <i>Hematol. Oncol. Stem Cell Ther.</i> 6:14-19.	Publikacja nie ocenia skuteczności profilaktyki z użyciem schematu TMP/SMX. Preferencje wyboru metody leczenia.
Stajner, T. 2013. Atypical strain of <i>Toxoplasma gondii</i> causing fatal reactivation after hematopoietic stem cell transplantation in a patient with an underlying immunological deficiency. <i>Journal of Clinical Microbiology</i> 51:2686-2690.	Opis przypadku – wykluczono ze względu na fakt odnalezienia publikacji o wyższej jakości.
Tasaka, S. 2015. Pneumocystis Pneumonia in Human Immunodeficiency Virus-infected Adults and Adolescents: Current Concepts and Future Directions. <i>Clin. Med. Insights Circ. Respir. Pulm. Med.</i> 9:19-28.	Brak sformułowanych rekomendacji. Brak systematycznego przeglądu literatury.
Torda, A., Q. Chong, A. Lee, S. Chen, A. Dodds, M. Greenwood, S. Larsen, and N. Gilroy. 2014. Invasive pneumococcal disease following adult allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. <i>Transpl. Infect. Dis.</i> 16:751-759.	Publikacja nie ocenia skuteczności profilaktyki z użyciem schematu TMP/SMX.
Yamamoto, T., T. Hasunuma, K. Takagi, K. Akimoto, K. Sh kano, M. Kaburaki, S. Muraoka, K. Kitahara, N. Tanaka, K. Kaneko, Y. Kusunoki, H. Endo, and S. Kawai. 2014. A feasibility study assessing tolerability of daily versus twice weekly trimethoprim-sulfamethoxazole regimen for prophylaxis against pneumocystis pneumonia in patients with systemic autoimmune diseases on glucocorticoid therapy. <i>Japanese Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics</i> 45:89-92.	Publikacja nie ocenia skuteczności profilaktyki z użyciem schematu TMP/SMX z innym refundowanym komparatorem.
Zajac-Spychala, O. 2015. Pneumocystis pneumonia in children - The relevance of chemoprophylaxis in different groups of immunocompromised and immunocompetent paediatric patients. <i>Central European Journal of Immunology</i> 40:91-95.	Publikacja nie ocenia skuteczności profilaktyki z użyciem schematu TMP/SMX. Badanie bakteriologiczne materiału biologicznego.
Zmarlicka, M., S. T. Martin, S. M. Cardwell, and M. D. Nailor. 2015. Tolerability of low-dose sulfamethoxazole/trimethoprim for Pneumocystis Jirovecii pneumonia prophylaxis in kidney transplant recipients. <i>Prog. Transplant</i> 25:210-216.	Analiza retrospektywna – wykluczono ze względu na fakt odnalezienia publikacji o wyższej jakości.

7.3. Wcześniejsze opracowania Agencji

1. Acyklowir, itraconazol, 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. 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.