



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

## **Sulfamethoxazolum + Trimethoprimum (kotrymoksazol) 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.434.26.2016

Data ukończenia: listopad 2016

## Wykaz wybranych skrótów

<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>DDD</b>	Definiowana Dawka Dobowa
<b>EBM</b>	evidence-based medicine
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
<b>KCE</b>	Belgian Federal Health Care Knowledge Centre
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>PCP</b>	Pneumocystis jirovecii pneumonia, pneumocystoza
<b>PJP</b>	Pneumocystis jirovecii pneumonia, pneumocystoza
<b>R-CHOP</b>	Rytuksymab, Cyklofosfamid, Doksorubicyna, Winkrystyna, Prednizolon
<b>SLE</b>	Toczeń rumieniowaty układowy (łac. lupus erythematosus systemicus, ang. systemic lupus erythematosus)
<b>Technologia</b>	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
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	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)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	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.)
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)

## Spis treści

<b>1. Informacje o zleceniu</b>	<b>4</b>
<b>2. Problem decyzyjny</b>	<b>6</b>
2.1. Technologia oceniania	7
2.1.1. Informacje podstawowe	7
2.1.2. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	8
2.2. Analiza użytych pojęć: profilaktyka	10
2.3. Problem zdrowotny	11
2.3.1. Zakażenia u chorych leczonych cyklofosfamidem	11
2.4. Technologie alternatywne	11
2.5. Opinie eksperckie	11
2.6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	15
2.7. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych	19
<b>3. Analiza kliniczna</b>	<b>19</b>
3.1. Metodologia analizy klinicznej	19
3.2. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa	21
3.2.1. Analiza bezpieczeństwa kotrymoksazolu na podstawie ChPL	22
3.3. Ograniczenia	23
<b>4. Analiza ekonomiczna</b>	<b>Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.</b>
<b>5. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych</b>	<b>23</b>
5.1. Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce	25
5.1.1. Uwagi NFZ do przekazanych danych i metodologia obliczeń	25
<b>6. Ocena wpływu na budżet płatnika</b>	<b>26</b>
6.1.1. Zestawienie rocznych kosztów stosowania wnioskowanych technologii	26
6.1.2. Oszacowanie wielkości kosztów	26
6.1.3. Ograniczenia i wnioski	26
<b>7. Kluczowe informacje i wnioski</b>	<b>27</b>
<b>8. Źródła</b>	<b>31</b>
<b>9. Załączniki</b>	<b>32</b>
9.1. Strategie wyszukiwania Agencji	32
9.2. Wykaz publikacji wykluczonych oraz przyczyn wykluczenia	33
9.3. Wykaz opisów i serii przypadków	37
9.4. Wcześniejsze opracowania Agencji	39
9.5. Zestawienie produktów leczniczych zawierających substancję czynną: sulfamethoxazolium + trimethoprimum (kotrymoksazol) wraz z odpowiadającymi im kodami EAN wg danych przekazanych przez NFZ	39

# 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 Sulfamethoxazolum + Trimethoprimum (kotrymoksazol):

Substancja czynna	Postać	Zakres wskazań pozarejestacyjnych
Sulfamethoxazolum + Trimethoprimum (kotrymoksazol)	Doustna (tabletki powlekane, syrop, zawiesina doustna)	Zakażenia u pacjentów leczonych cyklofosfamidem – 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 substancje czynne: sulfamethoxazolum + trimethoprimum (kotrymoksazol), 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 Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 19 sierpnia 2016 r., w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN
sulfamethoxazolum + trimethoprimum (kotrymoksazol)	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:*

<b>Substancja czynna</b>	<b>Nazwa, postać i dawka leku, kod EAN</b>	<b>Producent/podmiot odpowiedzialny dla ocenianej technologii</b>
sulfamethoxazolium + trimethoprimum (kotrymoksazol)	Bactrim, syrop, 200+40 mg/5 ml, kod EAN: 5909990312610	Roche Polska Sp. z o.o. ul. Domaniewska 39 B, 02-672 Warszawa, Polska
	Biseptol, zawiesina doustna, 200+40 mg/5 ml, kod EAN: 5909990117819	Medana Pharma S.A. ul. Władysława Łokietka 10, 98-200 Sieradz
	Biseptol 120, tabl., 100+20 mg, kod EAN: 5909990117529	Pabianickie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A. ul. Marszałka J. Piłsudskiego 5, 95-200 Pabianice
	Biseptol 480, tabl., 400+80 mg, kod EAN: 5909990117611	
	Biseptol 960, tabl., 800+160 mg, kod EAN: 5909990117710	

## 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: A1. 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: sulfamethoxazolum+trimethoprimum (kotrymoksazol) w następującym wskazaniu pozarejestacyjnym:

- zakażenia u pacjentów leczonych cyklofosfamidem – profilaktyka.

### Dodatkowe informacje:

Substancje czynne sulfamethoxazolum+trimethoprimum (kotrymoksazol) w ocenianym wskazaniu pozarejestacyjnym były już przedmiotem oceny Agencji:

- Raport nr: AOTM-RK-434-5/2014: „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.” (Warszawa, listopad 2014 r.)
- Raport nr: AOTM-RK-434-13/2013: „Acyklowir, cyprofloksacyna, sulfametoksazol + trymetoprym w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych. Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego” (Warszawa, grudzień 2013 r.)

Powyższe opracowania stanowią niezbędne załączniki do niniejszego opracowania.

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację raportu nr: AOTM-RK-434-5/2014, „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” (Warszawa, listopad 2014 r.).

Wystąpiono z prośbą o przygotowanie opinii eksperckich do konsultantów krajowych i wojewódzkich oraz do eksperta z dziedziny chorób płuc. Do dnia przekazania opracowania analitycznego otrzymano 4 opinie eksperckie w przedmiotowej sprawie.

Ponadto wystąpiono do Narodowego Funduszu Zdrowia z prośbą o przedstawienie danych dotyczących kosztów refundacji produktów leczniczych zawierających substancje czynne sulfamethoxazolum + trimethoprimum (kotrymoksazol). W dniu 14 września 2016 r. otrzymano odpowiedź w przedmiotowej sprawie.

## 2.1. Technologia oceniania

### 2.1.1. Informacje podstawowe

W poniższej tabeli zestawiono dane dotyczące ocenianej interwencji na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dla produktów zawierających substancję czynną sulfamethoxazolium+trimethoprimum (kotrymoksazol).

Tabela 1. Charakterystyka ocenianej interwencji – sulfamethoxazolium + trimethoprimum (kotrymoksazol) (ChPL Biseptol: Biseptol 120, Biseptol 480, Biseptol 960).

Kategoria	Opis
Substancja czynna	sulfamethoxazolium + trimethoprimum (kotrymoksazol)
Kod ATC	J01EE01
Grupa farmakoterapeutyczna	mieszanki sulfonamidów i trimetoprimu, w tym pochodne.
Postać farmaceutyczna	tabletki
Droga podania	doustne
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Biseptol jest lekiem zawierającym sulfonamid – sulfametoksazol i trimetoprim. Mieszanina tych substancji w proporcji 5 do 1 nosi nazwę kotrymoksazolu. Jest to złożony lek przeciwbakteryjny, zawierający sulfametoksazol, sulfonamid o średnim czasie działania, hamujący syntezę kwasu foliowego poprzez konkurencyjny antagonizm z kwasem para-aminobenzoowym, oraz trimetoprim, inhibitor bakteryjnej reduktazy kwasu dihydrofoliowego, warunkującej powstawanie aktywnego biologicznie kwasu tetrahydrofoliowego. Skojarzenie składników działających na ten sam łańcuch przemian biochemicznych prowadzi do synergizmu działania przeciwbakteryjnego; uważa się też, że dzięki skojarzeniu dwóch leków rozwój oporności bakteryjnej następuje wolniej niż w przypadku stosowania jednego leku.</p> <p>Kotrymoksazol działa <i>in vitro</i> na <i>Escherichia coli</i> (w tym na szczepy enteropatogenne), indolododatnie szczepy <i>Proteus spp.</i> (w tym na <i>P. vulgaris</i>), <i>Morganella morganii</i>, <i>Klebsiella spp.</i>, <i>Proteus mirabilis</i>, <i>Enterobacter spp.</i>, <i>Haemophilus influenzae</i>, <i>Streptococcus pneumoniae</i>, <i>Shigella flexneri</i>, <i>S. sonnei</i>, <i>Neisseria gonorrhoeae</i> oraz na <i>Pneumocystis carinii</i>.</p>
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p>Produkt stosowany jest w <u>leczeniu</u> następujących zakażeń bakteryjnych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Zakażenia dróg moczowych powodowane przez wrażliwe szczepy <i>E. coli</i>, <i>Klebsiella spp.</i>, <i>Enterobacter spp.</i>, <i>Morganella morganii</i>, <i>Proteus mirabilis</i> i <i>Proteus vulgaris</i>. Uwaga: Niepowikłane zakażenia dróg moczowych w pierwszej kolejności należy leczyć pojedynczym lekiem przeciwbakteryjnym.</li> <li>– Ostre zapalenie ucha środkowego, powodowane przez wrażliwe szczepy <i>Str. Pneumoniae</i> i <i>H. influenzae</i>, jeśli w opinii lekarza stosowanie kotrymoksazolu jest bardziej celowe niż podanie pojedynczego antybiotyku.</li> <li>– Zaostrzenie przewlekłego zapalenia oskrzeli, powodowane przez wrażliwe szczepy <i>Streptococcus pneumoniae</i> lub <i>H. influenzae</i>, jeśli w opinii lekarza zastosowanie leku złożonego jest korzystniejsze od monoterapii.</li> <li>– Zakażenia przewodu pokarmowego pałeczkami <i>Shigella</i>.</li> <li>– Mikrobiologicznie potwierdzone zapalenie płuc powodowane przez <i>Pneumocystis carinii</i> i zapobieganie zakażeniom tym drobnoustrojem u pacjentów ze zmniejszoną odpornością (np. AIDS).</li> <li>– Biegunka podróży u dorosłych wywołana przez enteropatogenne szczepy <i>E. coli</i>.</li> </ul>
Dawkowanie	<p><u>Dzieci w wieku poniżej 6 lat</u>: nie zaleca się ze względu na ryzyko zachłyśnięcia; dla młodszych dzieci, w wieku poniżej 6 lat, dostępne są preparaty w postaci zawiesiny.</p> <p><u>Zakażenie dróg moczowych, zakażenie przewodu pokarmowego pałeczkami <i>Shigella</i> oraz zaostrzenie przewlekłego zapalenia oskrzeli u dorosłych</u>: Zwykle podaje się doustnie 960 mg kotrymoksazolu (8 tabletek Biseptol 120 lub 2 tabletki Biseptol 480 lub 1 tabletkę Biseptol 960) 2 razy na dobę; w zakażeniach dróg moczowych lek stosuje się zwykle przez 10–14 dni, w zaostrzeniu przewlekłego zapalenia oskrzeli – przez 14 dni, w zakażeniu przewodu pokarmowego pałeczkami <i>Shigella</i> – przez 5 dni.</p> <p><u>Zakażenia dróg moczowych, zakażenie przewodu pokarmowego pałeczkami <i>Shigella</i> i ostre zapalenie ucha środkowego u dzieci</u>: Zwykle 48 mg/kg mc. na dobę w 2 dawkach podzielonych co 12 godzin. Nie należy podawać dawki większej niż stosowana u dorosłych. W zakażeniach dróg moczowych oraz w ostrym zapaleniu ucha środkowego preparat stosuje się zwykle przez 10 dni, w zakażeniu pałeczkami <i>Shigella</i> – przez 5 dni.</p> <p><u>Zapalenie płuc powodowane przez <i>Pneumocystis carinii</i> u dorosłych i dzieci</u>:</p>

Kategoria	Opis
	<p>Dawka zalecana u osób z udokumentowanym zakażeniem wynosi 90–120 mg kotrymoksazolu na kg mc. na dobę w dawkach podzielonych podawanych co 6 godzin przez 14–21 dni.</p> <p><u>Zapobieganie zakażeniom <i>Pneumocystis carinii</i>:</u>  Dorośli: 960 mg kotrymoksazolu (8 tabletek Biseptol 120 lub 2 tabletki Biseptol 480 lub 1 tabletki Biseptol 960) 1 raz na dobę, przez 7 dni.  Dzieci: 900 mg kotrymoksazolu/m<sup>2</sup> pc. na dobę w 2 równych dawkach podzielonych co 12 godzin przez kolejne 3 dni tygodnia. Maksymalna dawka dobową wynosi 1920 mg (4 tabletki Biseptol 480 lub 2 tabletki Biseptol 960).</p> <p><u>Biegunka podróżnych u dorosłych wywołana przez enterogenne szczepy <i>E. coli</i>:</u>  Zalecana dawka wynosi 960 mg (8 tabletek Biseptol 120 lub 2 tabletki Biseptol 480 lub 1 tabletki Biseptol 960) co 12 godzin.</p> <p><u>Dawkowanie u pacjentów z niewydolnością nerek:</u>  U pacjentów z klirensiem kreatyniny 15–30ml/min dawkę należy zmniejszyć o połowę; jeśli klirens kreatyniny jest mniejszy niż 15 ml/min nie zaleca się stosowania kotrymoksazolu.</p>

## 2.1.2. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Niniejszy rozdział stanowi aktualizację raportu nr: AOTM-RK-434-5/2014.

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

**Tabela 2. Wcześniejsze opinie RK/RP dotyczące stosowania substancji czynnych sulfamethoxazolium + trimethoprimum (kotrymoksazol) we wskazaniach wiążących się merytorycznie z dokonywaną oceną.**

Dokumenty, nr i data wydania	Treść										
<p><b>Opinia Rady Przejrzystości nr 321/2014 z dnia 14 listopada 2014 r.</b>  w sprawie zasadności finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne sulfamethoxazolium + trimethoprimum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa <b>za zasadne</b> objęcie refundacją niżej wymienionych leków zawierających substancje czynne sulfamethoxazolium + trimethoprimum, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. <u>zakażenia u pacjentów leczonych cyklofosfamidem – profilaktyka.</u></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Subst. czynna</th> <th>Nazwa, postać, zawartość, opakowania, kod EAN</th> <th>Wskazania pozarejestacyjne objęte refundacją, których dotyczy niniejsza opinia</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="5">sulfamethoxazolium + trimethoprimum</td> <td>Bactrim, syrop, 200+40, mg/5 ml, 100 ml, 5909990312610</td> <td rowspan="5">zakażenia u pacjentów leczonych cyklofosfamidem - profilaktyka</td> </tr> <tr> <td>Biseptol, zawiesina doustna, 200+40, mg/5 ml, 100 ml, 5909990117819</td> </tr> <tr> <td>Biseptol 120, tabl., 100+20, mg, 20 tabl. (blist.), 5909990117529</td> </tr> <tr> <td>Biseptol 480, tabl., 400+80, mg, 20 tabl., 5909990117611</td> </tr> <tr> <td>Biseptol 960, tabl., 800+160, mg, 10 tabl. (blist.), 5909990117710</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>Uzasadnienie:</u> Wieloletnie doświadczenie kliniczne oraz nieliczne dane z piśmiennictwa /Gupta 2008/ wskazują na skuteczność podawania sulfamethoxazolium + trimethoprimum w profilaktyce zakażeń u pacjentów, leczonych cyklofosfamidem. Również ekspert krajowy, konsultant w dziedzinie ginekologii onkologicznej, uważa, że sulfamethoxazolium + trimethoprimum jest najbardziej rekomendowanym chemioterapeutycznym, podawanym w tym wskazaniu, u pacjentów leczonych immunosupresyjnie. Związane jest to z szerokim spektrum działania i potwierdzoną klinicznie wysoką skutecznością w zapobieganiu, szczególnie zakażeniom oportunistycznym. Stosowanie sulfamethoxazolium + trimethoprimum w profilaktyce zakażeń jest obecnie obowiązującym standardem klinicznym w leczeniu cyklofosfamidem pacjentów tzw. podwyższonego ryzyka.</p>	Subst. czynna	Nazwa, postać, zawartość, opakowania, kod EAN	Wskazania pozarejestacyjne objęte refundacją, których dotyczy niniejsza opinia	sulfamethoxazolium + trimethoprimum	Bactrim, syrop, 200+40, mg/5 ml, 100 ml, 5909990312610	zakażenia u pacjentów leczonych cyklofosfamidem - profilaktyka	Biseptol, zawiesina doustna, 200+40, mg/5 ml, 100 ml, 5909990117819	Biseptol 120, tabl., 100+20, mg, 20 tabl. (blist.), 5909990117529	Biseptol 480, tabl., 400+80, mg, 20 tabl., 5909990117611	Biseptol 960, tabl., 800+160, mg, 10 tabl. (blist.), 5909990117710
	Subst. czynna	Nazwa, postać, zawartość, opakowania, kod EAN	Wskazania pozarejestacyjne objęte refundacją, których dotyczy niniejsza opinia								
sulfamethoxazolium + trimethoprimum	Bactrim, syrop, 200+40, mg/5 ml, 100 ml, 5909990312610	zakażenia u pacjentów leczonych cyklofosfamidem - profilaktyka									
	Biseptol, zawiesina doustna, 200+40, mg/5 ml, 100 ml, 5909990117819										
	Biseptol 120, tabl., 100+20, mg, 20 tabl. (blist.), 5909990117529										
	Biseptol 480, tabl., 400+80, mg, 20 tabl., 5909990117611										
	Biseptol 960, tabl., 800+160, mg, 10 tabl. (blist.), 5909990117710										
<p><b>Opinia Rady Przejrzystości nr 30/2014 z dnia 27 stycznia 2014 r.</b>  w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: aciclovirum, itraconazolium, fluconazolium, sulfamethoxazolium + trimethoprimum, amoxicillinum, amoxicillinum + acidum</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za <b>nienzasadne</b> finansowanie produktów leczniczych zawierających substancje czynne: aciclovirum, itraconazolium, fluconazolium, <b>sulfamethoxazolium+trimethoprimum</b> w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podania odmiennych niż określone w ChPL dotyczącego wskazania – „<u>Leczenie profilaktyczne u pacjentów z zaburzeniami odporności lub chorobami rozrostowymi układu krwiotwórczego</u>”.</p> <p>Natomiast Rada uważa <b>za zasadne</b> finansowanie produktów leczniczych zawierających:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• aciclovirum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podania odmiennych niż określone w ChPL w następujących wskazaniach, profilaktyka zakażeń wirusami Herpes simplex po autologicznym lub allogenicznym przeszczepie szpiku, profilaktyka zakażeń wirusami Herpes simplex u biorców przeszczepów, profilaktyka zakażeń Herpes simplex u pacjentów z chorobami</li> </ul>										



Dokumenty, nr i data wydania	Treść
<p>clavulanicum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego</p>	<p>rozrostowymi układu krwiotwórczego;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>itraconazolium w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podania odmiennych niż określone w ChPL w następujących wskazaniach, profilaktyka zakażeń grzybiczych u autologicznym lub allogenicznym przeszczepie szp ku;</li> <li>fluconazolium w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podania odmiennych niż określone w ChPL w następujących wskazaniach, profilaktyka zakażeń grzybiczych u pacjentów z allotransplantacją szp ku i u pacjentów z przewlekłą białaczką limfatyczną otrzymujących analogi puryn lub alemtuzumab;</li> <li><b>sulfamethoxazolium+trimethoprim</b> w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podania odmiennych niż określone w ChPL w następujących wskazaniach, <u>profilaktyka zakażeń Pneumocystis jirovecii po przeszczepie szpiku lub u pacjentów z udokumentowanym niedoborem odpowiedzi komórkowej np. /CD4 poniżej 200 komórek/ml/.</u></li> </ul> <p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: amoxicillinum, amoxicillinum + acidum clavulanicum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego we wskazaniu „Profilaktyka zakażeń w pierwotnych niedoborach odporności“.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Dostępne badania naukowe i przeglądy systematyczne wskazują, iż wymienione w stanowisku substancje czynne są użytecznym środkiem w profilaktyce zakażeń u osób z określonymi niedoborami odporności. Profil bezpieczeństwa tych substancji czynnych został dobrze poznany. Za finansowaniem wymienionych substancji czynnych we wskazaniach poza CHPL zaproponowanych przez Radę przemawia również opinia ekspertów klinicznych oraz rekomendacje polskich i międzynarodowych towarzystw naukowych, a także wydane już stanowiska Rady Przejrzystości w tym zakresie.</p>
<p><b>Opinia Rady Przejrzystości nr 374/2013 z dnia 16 grudnia 2013 r.</b> w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: sulfamethoxazolium + trimethoprimum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za <b>zasadne</b> finansowanie produktu leczniczego sulfamethoxazolium + trimethoprimum w zakresie wskazań odmiennych niż określonych w ChPL – <u>zakażenia u chorych leczonych cyklofosfamidem.</u></p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Pomimo skąpych danych z piśmiennictwa (przegląd systematyczny Gupta 2008) wieloletnie doświadczenie kliniczne potwierdza skuteczność produktu leczniczego sulfamethoxazolium + trimethoprimum w profilaktyce i leczeniu zakażeń oportunistycznych u pacjentów leczonych cyklofosfamidem. Stosowanie profilaktyki kotrymoksazolem u pacjentów z grupy podwyższonego ryzyka jest obecnie obowiązującym standardem w trakcie leczenia cyklofosfamidem .</p>
<p><b>Opinia Rady Przejrzystości nr 329/2013 z dnia 2 grudnia 2013 r.</b> w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: aciclovirum, itraconazolium, sulfamethoxazolium + trimethoprimum, valganciclovirum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za <b>zasadne</b> dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancje czynne: aciclovirum, itraconazolium, <b>sulfamethoxazolium + trimethoprimum</b>, valganciclovirum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego objętych zleceniem MZ.</p> <p><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.</p>
<p><b>Opinia Rady Przejrzystości nr 110/2012 z dnia 18 czerwca 2012 r.</b> 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 ChPL</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za <b>zasadne</b> 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.</p> <p><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</p>
<p><b>Opinia Rady Przejrzystości nr 54/2012 z dnia 23 kwietnia 2012 r.</b></p>	<p>Rada uważa za <b>zasadne</b> objęcie refundacją leków w zakresie wskazań do stosowania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, wg wykazu stanowiącego załącznik do pisma Ministra Zdrowia o sygn. MZ-PLS-460-13602-16/AP/12.</p>

Dokumenty, nr i data wydania	Treść
w sprawie objęcia refundacją leków w zakresie wskazań do stosowania odmiennych niż określone w ChPL, wg wykazu stanowiącego załącznik do pisma Ministra Zdrowia o sygn. MZ-PLS-460-13602-16/AP/12	<p><b>Uzasadnienie:</b> Ze względu na fakt, że przedmiotowe produkty lecznicze są wszystkie lekami generycznymi produktów już objętych refundacją w takim samym zakresie zastosowania off-label, Agencja odstąpiła od oceny efektywności klinicznej – zasadne jest założenie, że produkty generyczne nie wnoszą dodatkowej korzyści klinicznej w porównaniu z refundowanymi odpowiednikami, natomiast korzyść z ich włączenia do wykazu świadczeń gwarantowanych wynika z potencjalnych oszczędności dla płatnika publicznego, związanych z zastępowaniem droższych produktów leczniczych przez produkty o niższych cenach.</p> <p>Rada Przejrzystości zauważa, że w przypadku produktów leczniczych posiadających refundowany w tym samym wskazaniu odpowiednik lub inny produkt leczniczy, nie jest spełnione kryterium art. 40 ust. 1 ustawy o refundacji: „brak innych możliwych do zastosowania w danym stanie klinicznym procedur medycznych finansowanych ze środków publicznych”.</p> <p>Wszystkie oceniane leki zawierają substancje czynne obecne już w produktach aktualnie finansowanych ze środków publicznych, w większości we wskazaniach pozarejestacyjnych wymienionych w zleceniu.</p>

## 2.2. Analiza użytych pojęć: profilaktyka

Niniejsze zlecenie dotyczy podawania kotrymoksazolu w profilaktyce zakażeń u pacjentów leczonych cyklofosfamidem.

**Profilaktyka** (prewencja, zapobieganie) są to wszystkie działania podejmowane w celu zapobiegania pojawieniu się i/lub rozwojowi niepożądanych zachowań, stanów lub zjawisk w danej populacji. Nadrzędnym zadaniem tych działań jest przeciwdziałanie zagrożeniom (w tym także chorobom), których wystąpienie lub nasilenie się jest w przyszłości prawdopodobne. Działania profilaktyczne mają zmniejszyć prawdopodobieństwo tych zagrożeń i służyć utrzymaniu stanu dotychczasowego (status quo).

Tradycyjnie wyróżnia się trzy poziomy **profilaktycznych działań medycznych**:

- **Profilaktyka I fazy** (pierwszorzędowa, pierwotna) – dotycząca całej populacji lub znacznej jej części, obejmuje ona działania najwcześniejsze, których celem jest uprzedzenie choroby lub zmniejszenie ryzyka jej rozwoju. Ma ona szeroki zakres i obejmuje działania:
  - swoiste – zapobieganie konkretnej chorobie, np. szczepienia ochronne, podawanie witaminy D niemowlętom i małym dzieciom w celu zapobiegania krzywicy;
  - nieswoiste – zapobieganie wielu chorobom, np. karmienie piersią, racjonalne żywienie, aktywność fizyczna.
- **Profilaktyka II fazy** (drugorzędowa, wtórna) – ukierunkowana na określoną grupę populacji, ze zwiększonym zagrożeniem wystąpienia jakiejś choroby. Celem jej jest wczesne wykrycie objawów i wdrożenie leczenia. Ten rodzaj profilaktyki polega przede wszystkim na wykonywaniu badań profilaktycznych, wśród których można wyróżnić trzy grupy:
  - testy przesiewowe i profilaktyczne badania lekarskie dzieci;
  - profilaktyczne badania lekarskie (w tym także laboratoryjne i rtg) różnych grup zawodowych;
  - inne badania profilaktyczne u dorosłych w celu wczesnego wykrywania najczęstszych chorób, w tym: pomiar ciśnienia tętniczego, stężenia cholesterolu we krwi, badanie stomatologiczne, u kobiet: badania cytologiczne, mammografia i/lub USG piersi, u mężczyzn (powyżej 50 roku życia): badanie poziomu PSA w celu wczesnego wykrycia raka gruczołu prostaty.
- **Profilaktyka III fazy** (trzeciorzędowa, działania rehabilitacyjne, rewalidacyjne, reedukacyjne) – ukierunkowana na osoby przewlekle chore lub niepełnosprawne. Celem jej jest zapobieganie dalszym, niepomyślnym skutkom chorób lub niepełnosprawności w tym:
  - przywrócenie (rehabilitacja) lub zastąpienie (np. proteza) uszkodzonych funkcji;
  - pomoc w radzeniu sobie z chorobą i w zaakceptowaniu swego stanu;
  - przeciwdziałanie izolacji społecznej, prowadzącej do wtórnego kalectwa;
  - pomoc w utrzymaniu dobrej kondycji fizycznej i psychicznej, np. rozwijanie funkcji kompensujących niepełnosprawność, umiejętności samooceny zdrowia i samopielęgnacji,

rozwijanie zainteresowań i umiejętności zwiększających szansę na aktywne i samodzielne uczestnictwo w życiu społecznym (Woynarowska 2008).

W związku z tym, że niniejsze zlecenie dotyczy profilaktyki zakażeń u pacjentów leczonych cyklofosfamidem, a nie ich leczenia, do niniejszego opracowania nie włączano badań klinicznych oceniających leczenie zakażeń (targeted treatment), a jedynie publikacje dotyczące profilaktyki zakażeń (prophylaxis). Do opracowania włączano wyłącznie publikacje oceniające skuteczność stosowania kotrymoksazolu w profilaktyce zakażeń u pacjentów leczonych cyklofosfamidem.

## 2.3. Problem zdrowotny

### 2.3.1. Zakażenia u chorych leczonych cyklofosfamidem

Poniżej przytoczono informacje zawarte w raporcie nr: AOTM-RK-434-5/2014.

Cyklofosfamid ma właściwości cytotoksyczne i immunosupresyjne (Brunton 2007). Jest to cytostatyk o działaniu alkilującym z grupy oksazafosdoryn i jest stosowany w chemioterapii nowotworów, zwłaszcza raka sutka, drobnokomórkowego raka płuca, chłoniaków ziarniczych i niezziarniczych, w makroglobulinemii Waldenströma, ostrych i przewlekłych białaczkach, zarodkowych nowotworów jądra i jajnika, zwojaka nerwowego współczulnego (*neuroblastoma*), guz Wilmsa (*nephroblastoma*), mięsaka Ewinga, mięśniakomięsaka prążkowanokomórkowego (*rhabdomyosarcoma*), siatkówczaka (*retinoblastoma*). Stosowany również w leczeniu ciężkich przypadków reumatoidalnego zapalenia stawów niepoddającym się innemu leczeniu. Ponadto w artropatii łuszczykowej, toczeniu rumieniowatym, twardzinie, ziarniniaku Wegenera, miastenii, autoimmunizacyjnej niedokrwistości hemolitycznej, zespole nerczycowym, po przeszczepieniu narządów. W celu mobilizacji komórek krwiotwórczych do krwi obwodowej, aby je pobrać do przeszczepienia oraz jako składnik leczenia kondycjonującego przed przeszczepieniem szpiku kostnego (Podlewski 2010).

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

## 2.4. Technologie alternatywne

Niniejszy rozdział stanowi aktualizację raportu nr: AOTM-RK-434-5/2014.

Głównym komparatorem dla kotrymoksazolu w przedmiotowych wskazaniach jest cyprofloksacyna (znajduje się na liście refundacyjnej). (Raport AOTM-RK-434-5/2014)

Ponadto na podstawie odnalezionych opracowań dotyczących praktyki klinicznej oraz opinii eksperckich, w profilaktyce zakażeń *Pneumocystis jirovecii pneumonia* (PCP) wskazuje się na następujące technologie alternatywne dla kotrymoksazolu stosowane jako leki drugiego rzutu: pentamidyna (dożylna lub w aerozolu, lek niezarejestrowany w URPL ani w EMA), dapson (lek niezarejestrowany w URPL ani w EMA), atovaquon (lek niezarejestrowany w URPL ani w EMA), sulfadoxine/pyrimethamine (lek niezarejestrowany w URPL ani w EMA) lub clindamycinum + primaquinum.

## 2.5. Opinie eksperckie

Niniejszy rozdział stanowi aktualizację raportu nr: AOTM-RK-434-5/2014.

Do dnia przekazania opracowania otrzymano 4 opinie eksperckie spośród próśb wysłanych do ekspertów.

Poniżej (tab. 3-6) przedstawiono podsumowanie opinii eksperckich ws. zasadności finansowania ze środków publicznych w ocenianym wskazaniu pozarejestacyjnym oraz kwestii klinicznych dotyczących substancji czynnych sulfamethoxazolium + trimethoprimum (kotrymoksazol).

Tabela 3. Opinie polskich ekspertów dotyczące finansowania substancji czynnych: sulfamethoxazolium + trimethoprimum (kotrymoksazol) w ocenianych wskazaniach pozarejestacyjnych.

Ekspert	Argumenty za finansowaniem	Argumenty przeciwko finansowaniu	Stanowisko własne
<p><b>Prof. dr hab. Lidia Usnarska-Zubkiewicz</b> Konsultant Wojewódzki w dz. hematologii</p>	<p><i>Pneumocystis jirovecii</i> pneumonia (PCP) jest infekcją zagrażającą życiu u chorych z obniżoną odpornością. Dlatego odpowiednia profilaktyka jest postępowaniem z wyboru nie tylko u chorych na AIDS, co zostało dawno potwierdzone, ale również w pewnych stanach hematologicznych i u chorych stosujących określone leki cytostatyczne.</p> <p>Wg metaanalizy Cochrane obejmującej 1155 chorych na ostrą białaczkę, biopców komórek macierzystych i biopców przeszczepów narządowych występowanie PCP u osób stosujących sulfamethoxazolium + trimethoprimum było mniejsze o 91% w porównaniu z osobami, które stosowały placebo, nie stosowały profilaktyki, lub stosowały leki nie wykazujące aktywności przeciwko <i>Pneumocystis jirovecii</i>. (Green H, Paul M, Vidal L et al. Prophylaxis of <i>Pneumocystis pneumonia</i> in immunocompromised non-HIV-infected patients: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Mayo Clin Proc</i> 2007; 82:1052).</p> <p>ECIL-5 (5th European Conference on Infections in Leukaemia) rekomenduje stosowanie profilaktyki PCP w następujących wskazaniach (II-A): ostra białaczka limfoblastyczna, alloprzeszczenie komórek macierzystych, stosowanie następujących leków: alemtuzumab, fludarabina, cyklofosfamid, rituximab, prednizon &gt;20 mg/dziennie, powyżej 4 tyg. (Maertens J, Cesaro S, Maschmeyer G et al ECIL guidelines for preventing <i>Pneumocystis jirovecii</i> pneumonia in patients with haematological malignancies and stem cell transplant recipients. <i>J Antimicrob Chemother</i> 2016; 71: 2397).</p>	Nie dotyczy	Uważam, że wobec tak silnego dowodu wg EBM procedura <b>powinna być finansowana</b> ze środków publicznych.
<p><b>Prof. dr hab. n. med. Marek Brzosko</b> Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii</p>	<p><b>Powinna być finansowana</b> ze środków publicznych.</p>	-	Cyklofosfamid ma właściwości cytotoksyczne i ma duże znaczenie w leczeniu chorób reumatycznych. Jest stosowany między innymi w zapaleniach naczyń, toczniu rumieniowatym układowym, zapaleniu mięśni i twardzinie układowej i w innych. Jest niezbędny w leczeniu chorych leczonych cyklofosfamidem zwłaszcza w zapaleniu naczyń z ziarniniakowatością (dawniej choroba Wegenera).
<p><b>Prof. dr hab. Marian Klinger</b> Konsultant Krajowy w dziedzinie nefrologii</p>	<p><b>Powinien być finansowany</b> ze środków publicznych. Jest to standardowe postępowanie zalecane we wszystkich rekomendacjach, w których mowa jest o leczeniu chorób autoimmunologicznych cyklofosfamidem. Ostatnio we wspólnych rekomendacjach Europejskiego Towarzystwa Reumatologicznego i Europejskiego Towarzystwa Nefrologicznego opublikowanych w czerwcu 2016r. (EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis, Yates M, et al. <i>Ann Rheum Dis</i> 2016;0:1–12. doi:10.1136/annrheumdis-2016-209133).</p>	Nie zachodzą żadne negatywne przesłanki.	<b>Powinien być finansowany</b> ze środków publicznych. Jest to standardowe postępowanie zalecane we wszystkich rekomendacjach, w których mowa jest o leczeniu chorób autoimmunologicznych cyklofosfamidem. Ostatnio we wspólnych rekomendacjach Europejskiego Towarzystwa Reumatologicznego i Europejskiego Towarzystwa Nefrologicznego opublikowanych w czerwcu 2016r. (EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis, Yates M, et al. <i>Ann Rheum Dis</i> 2016;0:1–12. doi:10.1136/annrheumdis-2016-209133).

Ekspert	Argumenty za finansowaniem	Argumenty przeciwko finansowaniu	Stanowisko własne
<p><b>Prof. dr hab. Lech Cierpka</b> Konsultant Krajowy w dziedzinie transplantologii klinicznej</p>	-	-	<p>Uprzejmie informuję, że leczenie Cyklofosfamidem (Endoxan) obecnie po przeszczepach narządowych nie jest stosowane. Nie stosuje się Endoxanu jako leku immunosupresyjnego po przeszczepach komórek krwiotwórczych. Lek ma zastosowanie w chorobach nowotworowych guzów litych i krwi.</p> <p>Sulfamethoxazolum + trimethoprimum jako sulfonamid jest stosowany w wymienionych postaciach osłonowo, przeciwbakteryjnie, w trakcie leczenia cystostatykami, w tym Endoxanem. Endoxan może mieć zastosowanie jako przygotowanie do allogenicznego przeszczepienia szp ku, ale w warunkach szpitalnych i w postaci dożylniej. Osobiście nie mam wiedzy w leczeniu chorób nowotworowych, gdzie wymieniony sulfonamid miałby zastosowanie. Adresatem są onkolodzy i hematolodzy.</p>

Tabela 4. Opinie polskich ekspertów dotyczące skuteczności klinicznej i praktycznej oraz bezpieczeństwa stosowania substancji czynnych: sulfamethoxazolum + trimethoprimum (kotrymoksazol) w ocenianych wskazaniach pozarejestacyjnych.

Ekspert	Skuteczność kliniczna i praktyczna	Bezpieczeństwo stosowania
<p><b>Prof. dr hab. Lidia Usnarska-Zubkiewicz</b> Konsultant Wojewódzki w dz. hematologii</p>	<p>Jak w punkcie 1a („Argumenty za finansowaniem”)</p>	<p>Sulfamethoxazolum + trimethoprimum wykazuje szereg działań niepożądanych, w tym: gorączka, rash skórny, który może imitować skórą reakcję GvHD, nudności, wymioty, bóle głowy, pancytopenię, neurotoksyczność, uszkodzenie wątroby, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych. Trimethoprim/sulfamethoxazole rzadko powoduje anemię hemolityczną (u chorych z niedoborem dehydrogenazy G-6-P). Może powodować ciężkie reakcje anafilaktyczne. (wg ChPL)</p>
<p><b>Prof. dr hab. n. med. Marek Brzosko</b> Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii</p>	<p>Największe doświadczenie w stosowaniu sulfamethoxazolum + trimethoprimum w reumatologii jest w leczeniu zapalenia naczyń z ziarniniakowatością. Doświadczenie w leczeniu tym lekiem na przestrzeni około 30 lat wykazało skuteczność profilaktyki zakażeń <i>Pneumocystis jiroveci</i>. U około 6% chorych leczonych immunosupresyjnie dochodzi do zakażenia <i>Pneumocystis jiroveci</i>. U chorych z przeciwwskazaniami należy wówczas stosować pentamidynę.</p>	<p>Stosowanie tego leku ma pewne ograniczenia. Zalety tego leczenia przeważają nad ujemnymi stronami tego sposobu postępowania. W klinice, w której pracuję ty ko w pojedynczych przypadkach odstawialiśmy lek (mimo wielomiesięcznego leczenia).</p>
<p><b>Prof. dr hab. Marian Klinger</b> Konsultant Krajowy w dziedzinie nefrologii</p>	<p>Zakażenie <i>Pneumocystis jiroveci</i>, a w szczególności zapalenie płuc o tej etiologii stwarza dla osób z niedoborem odporności zagrożenie śmiertelne. Ryzyko związane z tym zakażeniem jest wielokrotnie większe niż następstwa niepożądanych działań sulfamethoxazolum + trimethoprimum. (przykładowa pozycja piśmiennictwa: S. Anevllavis i wsp., PNEUMON Number 4, Vol. 25, October - December 2012).</p>	<p>Zakażenie <i>Pneumocystis jiroveci</i>, a w szczególności zapalenie płuc o tej etiologii stwarza dla osób z niedoborem odporności zagrożenie śmiertelne. Ryzyko związane z tym zakażeniem jest wielokrotnie większe niż następstwa niepożądanych działań sulfamethoxazolum + trimethoprimum. (przykładowa pozycja piśmiennictwa: S. Anevllavis i wsp., PNEUMON Number 4, Vol. 25, October - December 2012).</p>
<p><b>Prof. dr hab. Lech Cierpka</b> Konsultant Krajowy w dziedzinie transplantologii klinicznej</p>	-	-

**Tabela 5. Opinie polskich ekspertów dotyczące relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania substancji czynnych: sulfamethoxazolium + trimethoprimum (kotrymoksazol) w ocenianych wskazaniach pozarejestacyjnych.**

Ekspert	Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania
<p><b>Prof. dr hab. Lidia Usnarska-Zubkiewicz</b></p> <p>Konsultant Wojewódzki w dz. hematologii</p>	<p>Występowanie działań niepożądanych u chorych stosujących sulfamethoxazolium + trimethoprimum może zależeć od dawki i czasu trwania profilaktyki.</p> <p>Analiza 4 badań klinicznych, łącznie 470 pacjentów, w której porównano występowanie działań niepożądanych w grupie chorych stosujących profilaktykę Sulfamethoxazolium + trimethoprimum, placebo, lub bez profilaktyki, nie wykazała istotnych różnic pomiędzy grupami. (RR 1.01) Ciężkie zdarzenia niepożądane w postaci leukopenii, małopłytkowości i silnej reakcji skórnej wystąpiły u 3,1% chorych. (Green H, Paul M, Vidal L et al. Prophylaxis for Pneumocystis pneumonia (PCP) in non-HIV immunocompromised patients. Cochrane Database Syst Rev 2007; issue 3: CD005590). Oznacza to, że korzyści zdrowotne są zdecydowanie większe niż ryzyko stosowania ocenianej technologii.</p>
<p><b>Prof. dr hab. n. med. Marek Brzosko</b></p> <p>Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii</p>	<p>Zalety tego leczenia są dobrze udokumentowane w piśmiennictwie reumatologicznym. Rekomendacje EULARu zalecają stosowanie tego leku w profilaktyce zakażenia <i>Pneumocystis</i></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ognibene FP i wsp. Pneumocystis carinii pneumonia: a major complication of immunosuppressive therapy in patients with Wegener's granulomatosis. Am J Respir Crit Care Med. 1995 Mar;151(3 Pt 1):795-9.</li> <li>2. Chung JB i wsp. Cost-effectiveness of prophylaxis against Pneumocystis carinii pneumonia in patients with Wegener's granulomatosis undergoing immunosuppressive therapy. Arthritis Rheum. 2000 Aug;43(8):1841-8.</li> <li>3. Jarrousse B i wsp. Increased risk of Pneumocystis carinii pneumonia in patients with Wegener's granulomatosis. Clin Exp Rheumatol. 1993 Nov-Dec;11(6):615-21.</li> <li>4. Mukhtyar C i wsp. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. Ann Rheum Dis. 2009 Mar;68(3):318-23.</li> <li>5. Yates M EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. Ann Rheum Dis. 2016 Sep;75(9):1583-94</li> </ol>
<p><b>Prof. dr hab. Marian Klinger</b></p> <p>Konsultant Krajowy w dziedzinie nefrologii</p>	<p>Zakażenie <i>Pneumocystis jirovecii</i>, a w szczególności zapalenie płuc o tej etiologii stwarza dla osób z niedoborem odporności zagrożenie śmiertelne.</p> <p>Ryzyko związane z tym zakażeniem jest wielokrotnie większe niż następstwa niepożądanych działań sulfamethoxazolium + trimethoprimum. (przykładowa pozycja piśmiennictwa: S. Anevlavis i wsp., PNEUMON Number 4, Vol. 25, October - December 2012).</p>
<p><b>Prof. dr hab. Lech Cierpka</b></p> <p>Konsultant Krajowy w dziedzinie transplantologii klinicznej</p>	<p>–</p>

**Tabela 6. Opinie polskich ekspertów dotyczące alternatywnych technologii medycznych w odniesieniu do substancji czynnych: sulfamethoxazolium + trimethoprimum (kotrymoksazol) w ocenianych wskazaniach pozarejestacyjnych.**

Ekspert	Alternatywne technologie medyczne
<p><b>Prof. dr hab. Lidia Usnarska-Zubkiewicz</b></p> <p>Konsultant Wojewódzki w dz. hematologii</p>	<p>Do leków alternatywnych w profilaktyce PCP należą: <u>pentamidyna</u> (dożylna lub w aerozolu), <u>dapson</u> lub <u>atovaquon</u>.</p> <p>Leki te są zalecane jako leczenie drugiego rzutu (siła zalecenia IIA) u pacjentów, u których występuje nietolerancja lub są przeciwwskazania do stosowania sulfamethoxazolium + trimethoprimum.</p>
<p><b>Prof. dr hab. n. med. Marek Brzosko</b></p> <p>Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii</p>	<p>Alternatywnie można stosować <u>pentamidynę</u> (zalecenia EULARu). Nigdy jednak nie stosowałem innego tego leku.</p>
<p><b>Prof. dr hab. Marian Klinger</b></p> <p>Konsultant Krajowy w dziedzinie nefrologii</p>	<p>W przypadku nietolerancji sulfamethoxazolium + trimethoprimum zalecane są <u>atovaquone</u>, <u>dapsone</u>, <u>pentamidine</u>, <u>clindamycin plus primaquine</u> lub <u>sulfadoxine plus pyrimethamine</u> (przykładowa pozycja piśmiennictwa: S. Anevlavis i wsp., PNEUMON Number 4, Vol. 25, October - December 2012).</p> <p>Leki te są w naszym kraju niedostępne lub nier refundowane w wymienionym wskazaniu.</p>
<p><b>Prof. dr hab. Lech Cierpka</b></p> <p>Konsultant Krajowy w dziedzinie transplantologii klinicznej</p>	<p>–</p>

## 2.6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Niniejszy rozdział stanowi aktualizację raportu nr: AOTM-RK-434-5/2014, „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” (Warszawa, listopad 2014 r.).

W ramach przeglądu rekomendacji klinicznych do analizy włączono 12 opracowań, opublikowanych od 2014 r., dotyczących stosowania kotrymoksazolu w profilaktyce zakażeń u pacjentów leczonych cyklofosfamidem: 6 wytycznych opracowano w 2016 r. (BCSH 2016, ECIL-5 2016, EULAR/ERA-EDTA 2016, Gonzales Santiago 2016, JSN/MHLW 2016, NPOA 2016), 5 – z 2015 r. (EMN 2015, MFSG/AIEOP 2015, NPOA 2015, PGSz 2015, SPE 2015) i 1 – z 2014 r. (IMWG 2014). Większość wytycznych została opracowana na podstawie przeglądu systematycznego literatury oraz konsensusu ekspertów, z wyjątkiem wytycznych SPE 2015, w których nie przedstawiono metodyki wyszukiwania badań.

Podsumowanie odnalezionych rekomendacji klinicznych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 7. Podsumowanie odnalezionych rekomendacji klinicznych.

Autorzy, przedmiot i metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja
<p><b>BCSH 2016</b> British Committee for Standards in Haematology, Wielka Brytania</p> <p>Wytyczne leczenia chłoniaka rozlanego z limfocytów B (DLBCL)</p> <p>Wytyczne opacowane na podstawie przeglądu systematycznego literatury oraz konsensusu eksperckiego</p>	<p><u>Pacjenci z DLBCL nabytym w przebiegu HIV:</u> - zalecana jest profilaktyka zakażeń z użyciem <b>kotrymoksazolu</b> w skojarzeniu z flukonazolem i acyklowirem (1A).</p> <p><u>Wytyczne odnoszące się do stosowania cyklofosfamidu:</u> - zalecane jest leczenie podstawowe schematem R-CHOP (rytuksymab, <b>cyklofosfamid</b>, dokсорubicyna, winkrystyna, prednizon) z leczeniem towarzyszącym cART (1A). Alternatywnym schematem leczenia jest R-EPOCH (rytuksymab, etopozyd, prednizon, winkrystyna, <b>cyklofosfamid</b>, dokсорubicyna) (2B).</p> <p><u>Uwagi:</u> Siła rekomendacji: 1 – silna; 2 – słaba; Jakość dowodów: A – wysoka, B – umiarkowana.</p>
<p><b>ECIL-5 2016</b> European Conference on Infections in Leukemia, Europa</p> <p>Wytyczne zapobiegania pneumocystozy (PCP) u pacjentów z nowotworami złośliwymi krwi oraz u pacjentów po przeszczepie komórek macierzystych</p> <p>Wytyczne opacowane na podstawie przeglądu systematycznego literatury oraz konsensusu eksperckiego</p>	<p><u>Profilaktyka PCP u niezakażonych HIV pacjentów z chorobą hematologiczną, w tym u biorców przeszczepu szp ku kostnego:</u> - <b>kotrymoksazol</b> jest preferowanym lekiem pierwszego wyboru w profilaktyce zakażeń <i>Pneumocystis jiroveci</i> u pacjentów dorosłych (A-II) oraz u dzieci (A-I) - u pacjentów dorosłych – rekomendowana dawka wynosi 80/400 mg (tabletki, raz dziennie) lub 160/800 mg (tabletki, raz dziennie) lub trzy razy w tygodniu (B-II). - u dzieci – rekomendowane dawki wynoszą: 150/750 mg/m<sup>2</sup>/dzień w 1–2 dawkach/dzień lub w tej samej dawce 2–3 dni w tygodniu (A-I); 150/750 mg/m<sup>2</sup>/dzień raz w tygodniu (B-II).</p> <p><u>Wytyczne odnoszące się do stosowania cyklofosfamidu:</u> - Spośród wskazań do prowadzenia profilaktyki PCP u pacjentów dorosłych jest <b>użycie cyklofosfamidu</b>: w schemacie z fludarabiną i rytuksymabem (wskazanie główne) oraz w schematach R-CHOP14 lub BEACOPP (bleomycyna, etopozyd, dokсорubicyna, cyklofosfamid, winkrystyna, prokarbazyna, prednison) w leczeniu chłoniaków (wskazanie opcjonalne).</p> <p><u>Uwagi:</u> Siła rekomendacji: A – dobre dowody na poparcie zalecenia za lub przeciw użyciu; B - umiarkowane dowody na poparcie zalecenia za lub przeciw użyciu. Jakość dowodów: I – dowody z ≥1 prawidłowo randomizowanego badania kontrolnego; II – dowody z ≥1 dobrze zaprojektowanego badania klinicznego bez randomizacji; z analitycznych badań kohortowych lub kliniczno-kontrolnych (najlepiej z &gt; 1 ośrodka); z licznych badań szeregow czasowych; lub ze spektakularnych wyników z niekontrolowanych badań eksperymentalnych.</p>
<p><b>EULAR/ERA-EDTA 2016</b> European League Against Rheumatism/European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association, Europa</p>	<p><u>Leczenie zapalenia naczyń z obecnymi przeciwciałami ANCA:</u> - <b>kotrymoksazol</b> zalecany jest w profilaktyce zakażeń PCP u wszystkich pacjentów leczonych cyklofosfamidem, jeżeli brak przeciwwskazań; dawkowanie: 800/160 mg co drugi dzień lub 400/80 mg 1x dziennie. - dodanie <b>kotrymoksazolu</b> (800/160 mg 2xdziennie) do standardowego utrzymania remisji może ograniczyć ryzyko nawrotu u pacjentów z ziarniniakiem Wegenera.</p>

Autorzy, przedmiot i metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja
<p>Wytyczne leczenia zapalenia naczyń z obecnymi przeciwciałami ANCA</p> <p>Wytyczne opacowane na podstawie przeglądu systematycznego literatury oraz konsensusu eksperckiego</p>	<p><u>Wytyczne odnoszące się do stosowania cyklofosfamidu:</u></p> <p>1. w przebiegu <u>zapalenia naczyń z obecnymi przeciwciałami ANCA</u>, rekomendowane jest leczenie skojarzone <u>glikokortykosteroidy z cyklofosfamidem lub rytuksymabem:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- w leczeniu indukującym remisję nowych przypadków zagrażających narządom lub życiu (1-A – dla ziarniniakowości z zapaleniem naczyń; 3-C – dla eozynofilowej ziarniniakowości z zapaleniem naczyń).</li> <li>- w leczeniu poważnych nawrotów (1-A - dla ziarniniakowości z zapaleniem naczyń; 3-C – dla eozynofilowej ziarniniakowości z zapaleniem naczyń i cyklofosfamidu, 4-C - dla eozynofilowej ziarniniakowości z zapaleniem naczyń i rytuksymabem).</li> <li>- w leczeniu opornej postaci <u>zapalenia naczyń z obecnymi przeciwciałami ANCA w celu indukcji remisji zaleca się zamianę cyklofosfamidu na rytuksymab lub rytuksymabu na cyklofosfamid (3-C).</u></li> </ul> <p>2. u pacjentów leczonych uprzednio cyklofosfamidem zalecana jest obserwacja w kierunku przewlekłego krwimoczu o niewyjaśnionej etiologii (2B-C).</p> <p><u>Uwagi:</u></p> <p>Kotrymoksazol – nie podano siły rekomendacji oraz jakości dowodów dla ww. zleceń.</p> <p>Cyklofosfamid – poziom dowodów: 1 – 1A: metaanalizy badań RCT, 1B: przynajmniej jedno badanie RCT; 2 – 2A: przynajmniej jedno badanie z grupą kontrolną bez randomizacji; 2B: przynajmniej jedno badanie kwazi-eksperymentalne, 3 – badania opisowe, takie jak: porównawcze, korelacyjne, kliniczno-kontrolne; 4 – raporty panelu ekspertów lub opinie i/lub doświadczenie kliniczne szanowanych autorytetów. Siła rekomendacji: A – kategoria 1 dowodów; B – kategoria 2 dowodów lub ekstrapolowane rekomendacje z kategorii 1 dowodów; C – kategoria 3 dowodów lub ekstrapolowane rekomendacje z kategorii 2 dowodów.</p>
<p><b>Gonzales Santiago 2016</b></p> <p>Przegląd systematyczny, USA</p> <p>Wytyczne profilaktyki PCP u pacjentów dermatologicznych leczonych ogólnoukładowymi lekami immunosupresyjnymi</p> <p>Zalecenia opacowane na podstawie przeglądu systematycznego literatury oraz konsensusu eksperckiego</p>	<p><u>Pacjenci dermatologiczni leczeni ogólnoukładowymi lekami immunosupresyjnymi:</u></p> <p>- nie wskazano precyzyjnych rekomendacji w zakresie doboru leków w profilaktyce PCP, jednakże podano informację, że <b>kotrymoksazol</b> jest lekiem pierwszego wyboru w profilaktyce PCP.</p> <p>Poniżej przedstawiono proponowany algorytm umiejscawiający profilaktykę PCP u pacjentów dermatologicznych leczonych ogólnoukładowymi lekami immunosupresyjnymi.</p> <pre> graph TD     A[Anticipated treatment: prednisone ≥20 mg/day or prednisone + cytotoxic agent (e.g. methotrexate, cyclophosphamide)/TNF-α inhibitor?] -- Yes --&gt; B[Estimate duration of immunosuppressive therapy]     A -- No --&gt; C[Defer PJP prophylaxis]     B -- ≥4 week or unknown --&gt; D[Evaluate for: • Advanced age • Preexisting T- or B-cell immunodeficiency • Human immunodeficiency virus-positive status • Comorbid interstitial pulmonary fibrosis • Prior organ transplantation • Comorbid hematologic malignancy • Depressed CD4 count (&lt;250/μl) • Lymphopenia (total lymphocyte count &lt;800/μl)]     B -- &lt;4 week --&gt; E[Defer PJP prophylaxis]     E --&gt; F[Reassess the need for continuation of immunosuppressive medications]     F --&gt; G[Treatment prolongation required]     D -- Risk factors present --&gt; H[Consider PJP prophylaxis during treatment]     D -- No risk factors present --&gt; I[Consider reevaluation (especially CD4 counts, serum albumin, lymphocyte count) 1-2 mo after initiation of therapy]   </pre> <p><b>Figure 1</b> Algorithm for <i>Pneumocystis jirovecii</i> pneumonia prophylaxis proposed for patients treated with systemic immunosuppressive agents for dermatologic conditions. PCP, pneumocystis pneumonia; TNF-<math>\alpha</math>, tumor necrosis factor-<math>\alpha</math></p> <p>- cyklofosfamid może być stosowany w terapii skojarzonej z prednisonem i TNF-alfa u pacjentów <u>dermatologicznych.</u></p> <p><u>Uwagi:</u></p> <p>PCP=PJP</p>



Autorzy, przedmiot i metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja
<p><b>JSN/MHLW 2016</b> Japanese Society of Nephrology/Ministry of Health and Labour and Welfare, Japonia</p> <p>Wytuczne leczenia zespołu nerczycowego 2014</p> <p>Wytuczne opacowane na podstawie przeglądu systematycznego literatury oraz konsensusu eksperckiego</p>	<p><u>Leczenie zespołu nerczycowego:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>kotrymoksazol</b> jest zalecany w celu zapobiegania pneumocystozie w trakcie leczenia immunosupresyjnego (C1).</li> </ul> <p>Wytuczne odnoszące się do cyklofosfamid:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- W często nawracającym zespole nerczycowym u dorosłych, cyklosporyna lub cyklofosfamid zalecane są dodatkowo do podawanych steroidów w celu zmniejszenia poziomu białka w moczu (C1).</li> <li>- Nie jest jasne, czy dodanie cyklosporyny, cyklofosfamid lub mizorybiny do steroidów może zahamować pogorszenie funkcjonowania nerek (nie określano siły zaleceń).</li> <li>- W nefropatii błoniastej, zalecamy dodanie cyklofosfamid do steroidu w celu obniżenia poziomu białka w moczu i przeciwdziałaniu spadkowi czynności nerek. Ze względu na częste zdarzenia niepożądane i bardzo niewiele dowodów wykazujących na skuteczność środków a kilujących u Japończyków, proponujemy dokładnie rozważyć zastosowanie środków alkilujących (C1).</li> </ul> <p><u>Uwagi:</u></p> <p>C1 – postępowanie rekomendowane pomimo wnioskowania na podstawie słabej jakości dowodów naukowych.</p>
<p><b>NPOA 2016</b> Narodowy Program Ochrony Antybiotyków, Polska</p> <p>Wytuczne postępowania w pozaszpitalnych zakażeniach układu oddechowego</p> <p>Wytuczne opacowane na podstawie przeglądu systematycznego literatury oraz konsensusu eksperckiego</p>	<p><u>Pozaszpitalne zakażenia układu oddechowego:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wytuczne zawierają opis profilaktyki zakażeń układu oddechowego o etiologii bakteryjnej i wirusowej.</li> <li>- <b>Brak informacji</b> na temat stosowania <b>kotrymoksazolu</b> w tym zakresie.</li> </ul>
<p><b>EMN 2015</b> European Myeloma Network, Europa</p> <p>Wytuczne leczenia powikłań u pacjentów ze szpiczakiem mnogim.</p> <p>Wytuczne opacowane na podstawie przeglądu systematycznego literatury oraz konsensusu eksperckiego</p>	<p><u>Szpiczak plazmocytowy/mnogi:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Brak informacji</b> na temat stosowania <b>kotrymoksazolu</b>.</li> </ul> <p>Wytuczne odnoszące się do cyklofosfamid:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- dostępne dane potwierdzają bezpieczeństwo i skuteczność terapii bortezomibem u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym/mnogim w obrazie radiologicznym i dlatego bortezomib w połączeniu z deksametazonem (z lub bez talidomidu, doksorubicyna i cyklofosfamid) jest zalecanym leczeniem (Klasa 1A).</li> </ul> <p><u>Uwagi:</u></p> <p>Jakość dowodów: 1 – dowody wyraźnie wskazują, że korzyści z zastosowanej technologii medycznej przewyższają potencjalne zagrożenia lub ryzyko zastosowania technologii medycznej przewyższają potencjalne korzyści.</p> <p>Siła zaleceń: A – zgodne dowody z przeglądów systemowych wysokiej jakości badań RCT lub z wysokiej jakości badań z randomizacją albo z wysokiej jakości badań obserwacyjnych</p>
<p><b>MFSG/AIEOP 2015</b> Marrow Failure Study Group of the Pediatric Haemato-Oncology Italian Association, Europa</p> <p>Wytuczne rozpoznawania i leczenia wtórnej anemii aplastycznej u dzieci.</p> <p>Wytuczne opacowane na podstawie przeglądu systematycznego literatury oraz konsensusu eksperckiego</p>	<p><u>Leczenie wtórnej anemii aplastycznej u dzieci:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- w profilaktyce zakażeń <i>Pneumocystis jiroveci</i> – <b>kotrymoksazol</b> (doustnie) lub pentamidyna (aerazol), jeżeli poziom limfocytów jest niski (poziom dowodów: EO; siła konsensusu: 8,7; poziom konsensusu: B).</li> </ul> <p><u>Wytuczne odnoszące się do cyklofosfamid:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- cyklofosfamid w skojarzeniu z globuliną anty-tymocytarną jest zalecany w leczeniu kondycjonującym w przypadku przeszczepu HSCT od spokrewnionego dawcy (poziom dowodów: II; siła konsensusu: 8,4; poziom konsensusu: B).</li> <li>- <b>cyklofosfamid w skojarzeniu z fludarabiną i globuliną anty-tymocytarną</b> w leczeniu kondycjonującym w przypadku przeszczepu HSCT od niespokrewnionego dawcy (poziom dowodów: II; siła konsensusu: 8,4; poziom konsensusu: B).</li> <li>- <b>można rozważyć cyklofosfamid w terapii skojarzonej z fludarabiną i alemtuzumabem u dzieci</b> w przypadku przeszczepu HSCT od niespokrewnionego dawcy (nie określano siły rekomendacji).</li> <li>- wysokie i średnie dawki cyklofosfamid: z powodu wysokiej toksyczności należy rozważyć podawanie cyklofosfamid w terapii ratunkowej u pacjentów opornych na leczenie (nie określano siły rekomendacji).</li> </ul> <p><u>Uwagi:</u></p>

Autorzy, przedmiot i metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja
	<p>Poziom dowodów: II – badania randomizowane o niskiej mocy statystycznej; EO – opinia ekspercka; Siła konsensusu – zakres: 1–9; Poziom konsensusu: od A do D.</p>
<p><b>NPOA 2015</b> Narodowy Program Ochrony Antybiotyków, Polska</p> <p>Wytyczne rozpoznawania, terapii i profilaktyki zakażeń układu moczowego u dorosłych</p> <p>Wytyczne opacowane na podstawie przeglądu systematycznego literatury oraz konsensusu eksperckiego</p>	<p><u>Zakażenia układu moczowego u dorosłych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>kotrymoksazol</b> stanowi jedną z opcji leczenia niepowikłanego zapalenia pęcherza moczowego;</li> <li>- wytyczne wymieniają kotrymoksazol jako lek stosowany w profilaktyce wtórnych zakażeń układu moczowego</li> <li>- nawracające ostre niepowikłane zapalenie pęcherza moczowego u młodych kobiet – <b>kotrymoksazol</b> jest jednym z leków stosowanych w profilaktyce ciągłej nawrotów (AI), a także w profilaktyce nawrotów zakażenia układu moczowego po stosunku płciowym (AI).</li> </ul> <p><u>Uwagi:</u> Siła zaleceń: A – mocne dowody, aby zalecić wdrożenie określonego postępowania; Jakość dowodów: I – dowody pochodzące z więcej niż 1 badania naukowego przeprowadzonego z randomizacją i kontrolowanego</p>
<p><b>PGSz 2015</b> Polska Grupa Szpiczakowa, Polska</p> <p>Wytyczne rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytozy oraz innych dyskrazji plazmocytozy</p> <p>Wytyczne opacowane na podstawie przeglądu systematycznego literatury oraz konsensusu eksperckiego</p>	<p><u>Szpiczak plazmocytozy/mnogi:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wytyczne <b>nie wskazują</b> na stosowanie kotrymoksazolu w profilaktyce powikłań infekcyjnych u chorych.</li> </ul> <p><u>Wytyczne odnoszące się do cyklofosfamidu w leczeniu pacjentów ze szpiczakiem plazmocytozym/mnogim:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- leczenie pierwszego rzutu: <b>cyklofosfamid</b> w dwóch z czterech schematów trójlekowych stosowanych w leczeniu indukującym chorych kwalifikujących się do transplantacji, tj.: bortezom b+cyklofosfamid+deksametazon; cyklofosfamid+tialidomid+deksametazon.</li> <li>- transplantacja krwiotwórczych komórek macierzystych: cyklofosfamid w jednym ze schematów mobilizacyjnych (cyklofosfamid+mesna+czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów).</li> <li>- leczenie nawrotowych i opornych postaci szpiczaka mnogiego: cyklofosfamid w jednej z kombinacji 3- i 4-lekowych (cyklofosfamid+tialidomid+deksametazon).</li> <li>- leczenie chorych opornych/nawrotowych: cyklofosfamid w schematach DT PACE (tialomid+deksametazon+cisplatyna+doksorubicyna+cyklofosfamid+etopozyd) oraz DT CE (tialomid+deksametazon+cyklofosfamid+etopozyd)</li> <li>- u pacjentów starszych – zalecana jest redukcja dawek cyklofosfamidu ze względu na ich stan ogólny.</li> </ul> <p><u>Wytyczne odnoszące się do cyklofosfamidu innych dyskrazji plazmocytozy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- cyklofosfamid w leczeniu pacjentów z pierwotną amyloidozą łańcuchów lekkich w schematach leczenia: CLD (cyklofosfamid+lenalomid+deksametazon), CyBorD (cyklofosfamid+bortezomib+deksametazon), <u>TCD (tialidomid, cyklofosfamid, deksametazon)</u>.</li> <li>- <u>cyklofosfamid w leczeniu chorych na zespół POEMS</u></li> <li>- cyklofosfamid w leczeniu chorych na makroglobulinemię Waldenströma w schemacie RCD (rytuksymab+deksametazon+cyklofosfamid) w pierwszej linii leczenia.</li> </ul> <p>Uwagi: brak siły zaleceń i poziomu dowodów</p>
<p><b>SPE 2015</b> Szwajcarski Panel Ekspertów, Szwajcaria</p> <p>Wytyczne rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytozy</p> <p>Wytyczne opacowane na podstawie przeglądu literatury oraz konsensusu eksperckiego</p>	<p><u>Szpiczak plazmocytozy/mnogi:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wytyczne przewidują wprowadzenie profi katyki przeciw PCP, ale nie precyzują substancji czynnej.</li> </ul> <p><u>Wytyczne odnoszące się do cyklofosfamidu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- w pierwszej linii leczenia przedtransplantacyjnego, cyklofosfamid może być stosowany w schematach skojarzonych z bortezom bem i deksametazonem lub lenalomidem i deksametazonem.</li> <li>- przedstawiono dawkowanie cyklofosfamidu w zależności od grupy wiekowej pacjentów: &lt;65 lat: 300 mg/m<sup>2</sup> doustnie w 1, 8, 15, 22 dniu co 4 tygodnie; 65-75 lat: 300 mg/m<sup>2</sup> doustnie w 1, 8, 15, dniu co 4 tygodnie, lub 50 mg/dzień doustnie w 1-21 dniu co 4 tygodnie; &gt;75 lat: 50 mg/dzień doustnie w 1-21 dniu co 4 tygodnie, lub 50 mg każdego innego dnia doustnie w dniach 1-21, co 4 tygodnie</li> </ul> <p><u>Uwagi:</u> brak siły zaleceń i poziomu dowodów</p>

Autorzy, przedmiot i metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja
<p><b>IMWG 2014</b> International Myeloma Working Group, Świat</p> <p>Wytyczne rozpoznawania, leczenia i leczenia podtrzymującego u pacjentów ze szpiczakiem mnogim, niekwalifikujących się do autologicznego przeszczepienia szp ku</p> <p>Wytyczne opacowane na podstawie przeglądu systematycznego literatury oraz konsensusu eksperckiego</p>	<p><u>Pacjenci ze szpiczakiem plazmocytowym/mnogim, niekwalif kujący się do autologicznego przeszczepienia szp ku:</u> - profilaksa antybiotykowa jest zalecana u pacjentów z chorobami współistniejącymi oraz u pacjentów, u których występuje zwiększona częstość zakażeń, w trakcie pierwszych 3 miesięcy leczenia. <u>Profilaktyka kotrymoksazolem</u> powinna być roważana co najmniej od 2 do 3 miesiąca od rozpoczęcia chemioterapii lub podania kortykosteroidów (C/IV).</p> <p><u>Wytyczne odnoszące się do cyklofosfamidu:</u> - w leczeniu indukującym jeden ze schematów zawiera cyklofosfamid w skojarzeniu z tialomidem+ deksametazon (CTDa) oraz z bortezomibem+deksametazonem (VCD)</p> <p>Uwagi: Siła zaleceń: C – raporty komitetów eksperckich i/lub doświadczenie kliniczne szanowanych autorytetów; Jakość dowodów: IV – raporty komitetów eksperckich i/lub doświadczenie kliniczne szanowanych autorytetów.</p>

## 2.7. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania kotrymoksazolu (sulfamethoxazolium + trimethoprimum) we wskazaniu: zakażenia u pacjentów leczonych cyklofosfamidem – profilaktyka, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia: Wielka Brytania – NICE, Szkocja – SMC, Walia – AWMSG, Irlandia – NCPE, Francja – HAS, Niemcy – G-BA oraz IQWiG, Holandia – ZIN, Kanada – CADTH oraz PCODR, Australia – PBAC oraz Nowa Zelandia – PTAC. Nie odnaleziono rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych substancji czynnej: kotrymoksazol w ocenianym wskazaniu.

## 3. Analiza kliniczna

### 3.1. Metodologia analizy klinicznej

Niniejszy rozdział stanowi aktualizację raportu nr: AOTM-RK-434-5/2014, „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” (Warszawa, listopad 2014 r.).

Analitik AOTMiT przeprowadził wyszukiwanie w bazach: PubMed, Cochrane Library oraz Embase (6.09.2016). ograniczając wyszukiwanie od daty ostatniego wyszukiwania Agencji w raporcie AOTM-RK-434-5/2014 z listopada 2014 r., tj. od 1.01.2014 r. Dodatkowo przeszukano strony instytucji publikujących wytyczne kliniczne. 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. Strategie wyszukiwania w elektronicznych bazach danych przeprowadzono z zachowaniem możliwie najwyższej czułości.

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, serie przypadków i opisy przypadków.

Sprawdzone zostały również doniesienia ze źródeł takich jak: odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach dotyczących badań klinicznych; strony agencji HTA oraz innych organizacji, publikujących informacje dotyczące rekomendacji finansowych dla technologii medycznych.

Pierwszy etap doboru badań – obejmował selekcję na podstawie 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. Choć dołożono

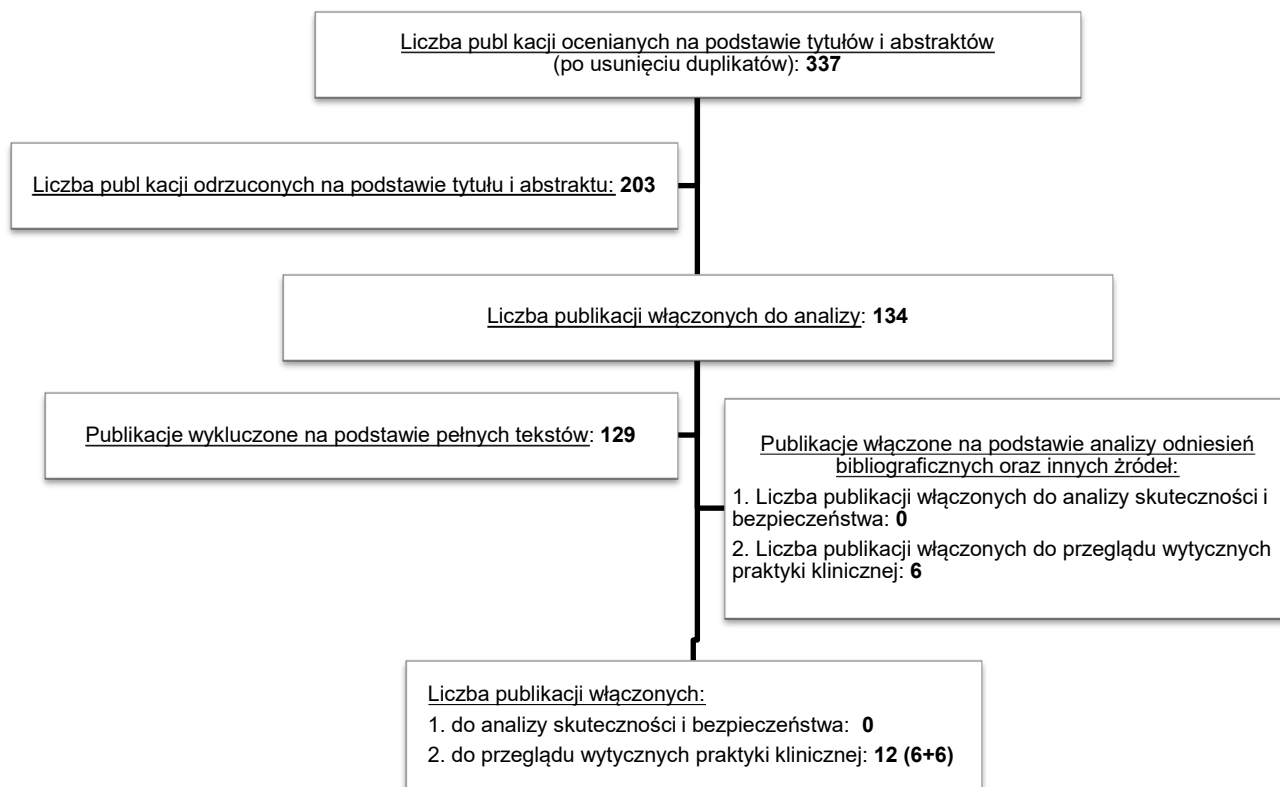
starań, by odszukać wszelkie dostępne dowody, wyszukiwanie nie spełnia wszystkich warunków przeglądu systematycznego.

W tabeli poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wykluczenia publikacji.

**Tabela 8. Kryteria włączenia do przeglądu**

Opis	Komentarz
<u>Populacja:</u> zakażenia u pacjentów leczonych cyklofosfamidem – profilaktyka	–
<u>Interwencje:</u> sulfamethoxazolum + trimethoprimum (kotrymoksazol) (podanie doustne)	Kotrymoksazol stosowany jako profilaktyka zakażeń. Podanie doustne. Udział pacjentów otrzymujących kotrimoksazol: >50% pacjentów w kohorcie. Udział pacjentów otrzymujących cyklofosfamid: >50% pacjentów w kohorcie.
<u>Komparator:</u> dowolny refundowany komparator	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 kliniczne punkty końcowe: przeżycie/śmiertelność; odpowiedź na leczenie, zdarzenia niepożądane, inne.	–

Przeprowadzone kwerendy wyszukiwania, publikacje włączone, a także publikacje wykluczone oraz przyczyny wykluczenia 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

Niniejszy rozdział stanowi aktualizację raportu nr: AOTM-RK-434-5/2014, „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” (Warszawa, listopad 2014 r.).

W ramach wykonanego przeglądu literatury nie odnaleziono jakichkolwiek wysokiej jakości opracowań wtórnych (metaanaliz, przeglądów systematycznych) ani badań klinicznych oceniających skuteczność profilaktyki kotrymoksazolem u pacjentów leczonych cyklofosfamidem. Odnalezione publikacje zawierające opisy pojedynczych przypadków zestawiono w tabeli stanowiącej załącznik do niniejszego raportu.

Według informacji zawartych w Charakterystyce Produktu Leczniczego, cyklofosfamid stosowany jest w następujących wskazaniach rejestracyjnych:

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

Według informacji zawartych w Charakterystyce Produktu Leczniczego, kotrymoksazol stosowany jest w leczeniu następujących zakażeń bakteryjnych:

- Zakażenia dróg moczowych powodowane przez wrażliwe szczepy *E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis* i *Proteus vulgaris*.

Uwaga: Niepowikłane zakażenia dróg moczowych w pierwszej kolejności należy leczyć pojedynczym lekiem przeciwbakteryjnym.

- Ostre zapalenie ucha środkowego, powodowane przez wrażliwe szczepy *Str. pneumoniae* i *H. influenzae*, jeśli w opinii lekarza stosowanie kotrymoksazolu jest bardziej celowe niż podanie pojedynczego antybiotyku.
- Zaostrzenie przewlekłego zapalenia oskrzeli, powodowane przez wrażliwe szczepy *Streptococcus pneumoniae* lub *H. influenzae*, jeśli w opinii lekarza zastosowanie leku złożonego jest korzystniejsze od monoterapii.
- Zakażenie przewodu pokarmowego pałeczkami *Shigella*.
- Mikrobiologicznie potwierdzone zapalenie płuc powodowane przez *Pneumocystis carinii* i zapobieganie zakażeniom tym drobnoustrojem u pacjentów ze zmniejszoną odpornością (np. AIDS).
- Biegunka podróźnych u dorosłych wywołana przez enteropatogenne szczepy *E. coli* (ChPL Biseptol).

### 3.2.1. Analiza bezpieczeństwa kotrymoksazolu na podstawie ChPL

Niniejszy rozdział stanowi aktualizację raportu nr: AOTM-RK-434-5/2014.

Poniżej przedstawiono charakterystykę działań niepożądanych dla kotrymoksazolu na podstawie ChPL Biseptol (Biseptol 120, Biseptol 480, Biseptol 960, tabletki).

#### Działania niepożądane

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

Poniżej wymieniono działania niepożądane kotrymoksazolu, 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 toczniopodobny, 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:** duszność, kaszel, nacieki w płucach.

**Zaburzenia żołądka i jelit:** biegunka, nudności, wymioty, bóle brzucha, zapalenie języka, zapalenie jamy ustnej, rzekomoblioniaste 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. Nie odnaleziono opracowań wtórnych ani badań klinicznych dotyczących wnioskowanego wskazania pozarejestacyjnego.

## 4. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych

Niniejszy rozdział stanowi aktualizację raportu nr: AOTM-RK-434-5/2014, „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” (Warszawa, listopad 2014 r.).

Poniżej przedstawiono aktualny stan finansowania produktów leczniczych zawierających substancję czynną sulfametoksazol + trimetoprim (kotrymoksazol)<sup>1</sup>.

Produkty zawierające kotrymoksazol są obecnie finansowane z odpłatnością 50% w ramach katalogu A1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym: **zakażenia u pacjentów leczonych cyklofosfamidem – profilaktyka** (wskazanie pozarejestacyjne), w ramach grup limitowych: 100.1, Sulfametoksazol w połączeniu z trimetoprymem do stosowania doustnego – postaci stałe, oraz 100.2, Sulfametoksazol w połączeniu z trimetoprymem do stosowania doustnego – postaci płynne.

<sup>1</sup> [Obwieszczenie z dnia 25 października 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2016 r.](#) (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2016 r. poz. 110)

**Tabela 9. Status refundacyjny produktów leczniczych zawierających substancję czynną sulfamethoxazolium + trimethoprimum (kotrymoksazol) na podstawie Obwieszczenia MZ z 25 października 2016 r.**

SC	ZO	Grupa limitowa	UCZ	CHB	CD	WLF	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	PO	WDS
Sulfamethoxazolium + Trimethoprimum	Bactrim, syrop, 200+40 mg/5 ml, 1 but.po 100 ml, 5909990312610	100.2, Sulfametoksazol w połączeniu z trimetoprymem do stosowania doustnego - postacię płynne	8,86	9,30	12,59	12,59	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	zakażenia u pacjentów po przeszczepie szpiku – profilaktyka; zakażenie Pneumocystis jirovecii u pacjentów z niedoborami odporności – profilaktyka; <b>zakażenia u pacjentów leczonych cyklofosfamidem - profilaktyka</b>	50%	6,30
	Biseptol, zawiesina doustna, 200+40 mg/5 ml, 1 but.po 100 ml, 5909990117819	100.2, Sulfametoksazol w połączeniu z trimetoprymem do stosowania doustnego - postacię płynne	8,93	9,38	12,68	12,59		zakażenia u pacjentów po przeszczepie szpiku – profilaktyka; zakażenie Pneumocystis jirovecii u pacjentów z niedoborami odporności – profilaktyka; <b>zakażenia u pacjentów leczonych cyklofosfamidem - profilaktyka</b>		6,39
	Biseptol 120, tabl., 100+20 mg, 20 szt. (1 blist.po 20 szt.), 5909990117529	100.1, Sulfametoksazol w połączeniu z trimetoprymem do stosowania doustnego - postacię stałe	8,53	8,96	10,15	3,95		zakażenia u pacjentów po przeszczepie szpiku – profilaktyka; zakażenie Pneumocystis jirovecii u pacjentów z niedoborami odporności – profilaktyka; <b>zakażenia u pacjentów leczonych cyklofosfamidem - profilaktyka</b>		8,18
	Biseptol 480, tabl., 400+80 mg, 20 szt. (1 blist.po 20 szt.), 5909990117611	100.1, Sulfametoksazol w połączeniu z trimetoprymem do stosowania doustnego - postacię stałe	15,01	15,76	19,64	15,79		zakażenia u pacjentów po przeszczepie szpiku – profilaktyka; zakażenie Pneumocystis jirovecii u pacjentów z niedoborami odporności – profilaktyka; <b>zakażenia u pacjentów leczonych cyklofosfamidem - profilaktyka</b>		11,75
	Biseptol 480, tabl., 400+80 mg, 20 szt., 5909991192341	100.1, Sulfametoksazol w połączeniu z trimetoprymem do stosowania doustnego - postacię stałe	11,02	11,57	15,45	15,45		zakażenia u pacjentów po przeszczepie szpiku – profilaktyka; zakażenie Pneumocystis jirovecii u pacjentów z niedoborami odporności – profilaktyka		7,73
	Biseptol 480, tabl., 400+80 mg, 20 szt., 5909991232092	100.1, Sulfametoksazol w połączeniu z trimetoprymem do stosowania doustnego - postacię stałe	10,79	11,33	15,21	15,21		zakażenia u pacjentów po przeszczepie szpiku – profilaktyka; zakażenie Pneumocystis jirovecii u pacjentów z niedoborami odporności – profilaktyka		7,61
	Biseptol 480, tabl., 400+80 mg, 20 tabl., 5909997231563	100.1, Sulfametoksazol w połączeniu z trimetoprymem do stosowania doustnego - postacię stałe	11,34	11,91	15,79	15,79		zakażenia u pacjentów po przeszczepie szpiku – profilaktyka; zakażenie Pneumocystis jirovecii u pacjentów z niedoborami odporności – profilaktyka		7,90
	Biseptol 960, tabl., 800+160 mg, 10 szt. (1 blist.po 10 szt.), 5909990117710	100.1, Sulfametoksazol w połączeniu z trimetoprymem do stosowania doustnego - postacię stałe	15,12	15,88	19,76	15,79		zakażenia u pacjentów po przeszczepie szpiku – profilaktyka; zakażenie Pneumocystis jirovecii u pacjentów z niedoborami odporności – profilaktyka; <b>zakażenia u pacjentów leczonych cyklofosfamidem - profilaktyka</b>		11,87

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



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

Niniejszy rozdział stanowi aktualizację raportu nr: AOTM-RK-434-5/2014, „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” (Warszawa, listopad 2014 r.).

W poniższej tabeli zestawiono wydatki płatnika publicznego poniesione na leki zawierające kotrymoksazol (sulfamethoxazolum + trimethoprimum) u pacjentów leczonych cyklofosfamidem w latach 2015–2016. W 2015 r. koszty refundacji u ww. pacjentów wynosiły ok. 150,7 tys. zł.

**Tabela 10. Liczba pacjentów stosujących leki zawierające substancje czynne: sulfamethoxazolum + trimethoprimum (kotrymoksazol) oraz leczonych cyklofosfamidem w tym samym okresie czasu (rok kalendarzowy) w latach 2015–2016\* (z podziałem na lata) wraz z kwotą refundacji leków zawierających sulfamethoxazolum + trimethoprimum u ww. pacjentów.**

Rok	liczba pacjentów wg identyfikatora	kwota refundacji (zł)
2015	3 448	150 737,19
2016*	1 828	63 515,98

\* - dane za rok 2016 obejmują miesiące I – VI

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie wydatków NFZ z lat 2015–2016 na refundację produktów leczniczych zawierających kotrymoksazol, wydawanych we wskazaniach rejestracyjnych i pozarejestacyjnych. Łączne wydatki NFZ na refundację produktów leczniczych zawierających kotrymoksazol wydawanych pacjentom we wszystkich wskazaniach wynosiły w 2015 r. ok. 7,35 mln zł.

**Tabela 11. Zestawienie wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych na refundację leków zawierających substancje czynne: sulfametoksazol + trimetoprim (kotrymoksazol) w latach 2015–2016\*.**

Substancja czynna	2015		2016*	
	liczba pacjentów	kwota refundacji (zł)	liczba pacjentów	kwota refundacji (zł)
sulfamethoxazolum + trimethoprimum (kotrymoksazol)**	702 658	7 349 354,31	366 640	3 580 758,69

\* - dane za rok 2016 obejmują miesiące I – VI

\*\* - wszystkie produkty lecznicze zawierające substancje czynne sulfamethoxazolum + trimethoprimum (Załącznik k 8.5)

### 4.1.1. Uwagi NFZ do przekazanych danych i metodologia obliczeń

W piśmie NFZ (znak: DGL.036.77.2016 z 13.09.2016 r.) przekazującym dane odnoszące się do ocenianej technologii medycznej zawarto następujące uwagi:

- dane wygenerowane zostały przy użyciu systemu BO XI w dn. 9/9/2016;
- \* – dane za rok 2016 obejmują miesiące I – VI;
- brak możliwości bezpośredniego powiązania danych aptecznych (sulfamethoxazolum + trimethoprimum) z danymi pacjentów leczonych w ramach chemioterapii (cyklofosfamid) z uwagi na odrębne bazy danych wzajemnie niepowiązane;
- brak możliwości wyodrębnienia pacjentów, którzy byli leczeni lekami zawierającymi sulfamethoxazolum + trimethoprimum w ramach profilaktyki zakażeń w trakcie leczenia cyklofosfamidem (dane zawarte w tabeli 1 <uwaga analityka: załącznik do pisma> obejmują wszystkich pacjentów zgodnie z przedstawioną poniżej metodologią obliczeń);
- Metodologia obliczeń: Wyodrębniono grupę pacjentów (unikalne numery PESEL), których leczono cyklofosfamidem w danym roku kalendarzowym (2015; 2016 – mies. I–VI) oraz zestawiono ww. dane z danymi pacjentów stosujących leki zawierające substancje czynne

sulfamethoxazolium + trimethoprimum w danym roku kalendarzowym. Uzyskano część wspólną obu zbiorów, która stanowi uproszczoną odpowiedź na postawione zadanie.

## 5. Ocena wpływu na budżet płatnika

Niniejszy rozdział stanowi aktualizację raportu nr: AOTM-RK-434-5/2014, „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” (Warszawa, listopad 2014 r.).

### 5.1.1. Zestawienie rocznych kosztów stosowania wnioskowanych technologii

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

Tabela 12. Zestawienie danych dotyczących oszacowania rocznych kosztów stosowania wnioskowanych technologii.

Interwencja	Wskazanie	Wariant	DDD/g	Cena za g*/PLN	długość leczenia w roku/tygodnie	Populacja
sulfamethoxazolium + trimethoprimum (kotrymoksazol)	Profilaktyka zakażeń u chorych leczonych cyklofosfamidem	podstawowy	160 mg + 800 mg / 3 x w tygodniu	2,62	26	Brak danych
		minimalny		1,97	26	
		maksymalny		4,48	52	

\*- w przeliczeniu na sulfametoksazol

### 5.1.2. Oszacowanie wielkości kosztów

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

Szczegółowe wartości zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 13. Roczne koszty stosowania wnioskowanych technologii z perspektywy płatnika publicznego.

Interwencja	Wskazanie	Wariant	Szacunkowy roczny koszt terapii pojedynczego chorego (PLN)
sulfamethoxazolium + trimethoprimum (kotrymoksazol)	Zakażenia u chorych leczonych cyklofosfamidem – profilaktyka	podstawowy	204,44
		minimalny	153,66
		maksymalny	698,88

### 5.1.3. Ograniczenia i wnioski

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

Roczny koszt terapii profilaktycznej kotrymoksazolem jednego pacjenta, leczonego cyklofosfamidem wynosi 204,44 zł (153,66–698,88 zł).

## 6. 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: A1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym, z uwzględnieniem: skuteczności klinicznej i praktycznej, bezpieczeństwa stosowania, relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania, wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców, istnienia alternatywnej technologii medycznej (w rozumieniu ustawy o świadczeniach) oraz jej efektywności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania.

Niniejsze opracowanie dotyczy substancji czynnych: sulfamethoxazolium+trimethoprimum (kotrymoksazol) w następującym wskazaniu pozarejestacyjnym: zakażenia u pacjentów leczonych cyklofosfamidem – profilaktyka.

### Dodatkowe informacje:

Substancje czynne sulfamethoxazolium+trimethoprimum (kotrymoksazol) w ocenianym wskazaniu pozarejestacyjnym były już przedmiotem oceny Agencji:

- Raport nr: AOTM-RK-434-5/2014: „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.” (Warszawa, listopad 2014 r.)
- Raport nr: AOTM-RK-434-13/2013: „Acyklowir, cyprofloksacyna, sulfametoksazol + trymetoprym w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych. Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego” (Warszawa, grudzień 2013 r.)

Powyższe opracowania stanowią niezbędne załączniki do niniejszego opracowania.

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację raportu nr: AOTM-RK-434-5/2014, „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” (Warszawa, listopad 2014 r.).

Wystąpiono z prośbą o przygotowanie opinii eksperckich do konsultantów krajowych i wojewódzkich oraz do eksperta z dziedziny chorób płuc. Do dnia przekazania opracowania analitycznego otrzymano 4 opinie eksperckie w przedmiotowej sprawie.

Ponadto wystąpiono do Narodowego Funduszu Zdrowia z prośbą o przedstawienie danych dotyczących kosztów refundacji produktów leczniczych zawierających substancje czynne sulfamethoxazolium + trimethoprimum (kotrymoksazol). W dniu 14 września 2016 r. otrzymano odpowiedź w przedmiotowej sprawie.

### Problem zdrowotny

Poniżej przytoczono informacje zawarte w raporcie nr: AOTM-RK-434-5/2014.

Cyklofosfamid ma właściwości cytotoksyczne i immunosupresyjne (Brunton 2007). Jest to cytostatyk o działaniu alkilującym z grupy oksazafosdoryn i jest stosowany w chemioterapii nowotworów, zwłaszcza raka sutka, drobnokomórkowego raka płuca, chłoniaków ziarniczych i niezziarniczych, w makroglobulinemii Waldenströma, ostrych i przewlekłych białaczkach, zarodkowych nowotworów jądra i jajnika, zwojaka nerwowego współczulnego (*neuroblastoma*), guz Wilmsa (*nephroblastoma*), mięsaka Ewinga, mięśniakomięsaka prążkowanokomórkowego (*rhabdomyosarcoma*), siatkówczaka (*retinoblastoma*). Stosowany również w leczeniu ciężkich przypadków reumatoidalnego zapalenia stawów niepoddającym się innemu leczeniu. Ponadto w artropatii łuszczykowej, toczeniu rumieniowatym, twardzinie, ziarniniaku Wegenera, miastenii, autoimmunizacyjnej niedokrwistości hemolitycznej, zespole nerczycowym, po przeszczepieniu narządów.

W celu mobilizacji komórek krwiotwórczych do krwi obwodowej, aby je pobrać do przeszczepienia oraz jako składnik leczenia kondycjonującego przed przeszczepieniem szpiku kostnego (Podlewski 2010).

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

### Oceniana technologia medyczna

**Tabela 14. Zestawienie produktów leczniczych zawierających substancje czynne sulfamethoxazolium + trimethoprimum (kotrymoksazol) w ocenianym wskazaniu pozarejestacyjnym**

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN
sulfamethoxazolium + trimethoprimum (kotrymoksazol)	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

### Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

Niniejszy rozdział stanowi aktualizację raportu nr: AOTM-RK-434-5/2014, „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” (Warszawa, listopad 2014 r.).

W ramach wykonanego przeglądu literatury nie odnaleziono jakichkolwiek wysokiej jakości opracowań wtórnych (metaanaliz, przeglądów systematycznych) ani badań klinicznych oceniających skuteczność profilaktyki kotrymoksazolem u pacjentów leczonych cyklofosfamidem. Odnalezione publikacje zawierające opisy pojedynczych przypadków zestawiono w tabeli stanowiącej załącznik do niniejszego raportu.

Według informacji zawartych w Charakterystyce Produktu Leczniczego, cyklofosfamid stosowany jest w następujących wskazaniach rejestracyjnych:

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

Według informacji zawartych w Charakterystyce Produktu Leczniczego, kotrymoksazol stosowany jest w leczeniu następujących zakażeń bakteryjnych:

- Zakażenia dróg moczowych powodowane przez wrażliwe szczepy *E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis* i *Proteus vulgaris*.

Uwaga: Niepowikłane zakażenia dróg moczowych w pierwszej kolejności należy leczyć pojedynczym lekiem przeciwbakteryjnym.

- Ostre zapalenie ucha środkowego, powodowane przez wrażliwe szczepy *Str. pneumoniae* i *H. influenzae*, jeśli w opinii lekarza stosowanie kotrymoksazolu jest bardziej celowe niż podanie pojedynczego antybiotyku.

- Zaostrzenie przewlekłego zapalenia oskrzeli, powodowane przez wrażliwe szczepy *Streptococcus pneumoniae* lub *H. influenzae*, jeśli w opinii lekarza zastosowanie leku złożonego jest korzystniejsze od monoterapii.
- Zakażenie przewodu pokarmowego pałeczkami *Shigella*.
- Mikrobiologicznie potwierdzone zapalenie płuc powodowane przez *Pneumocystis carinii* i zapobieganie zakażeniom tym drobnoustrojem u pacjentów ze zmniejszoną odpornością (np. AIDS).
- Biegunka podróżnych u dorosłych wywołana przez enteropatogenne szczepy *E. coli* (ChPL Biseptol).

Na podstawie ChPL Poniżej przedstawiono charakterystykę działań niepożądanych dla kotrymoksazolu na podstawie ChPL Biseptol (Biseptol 120, Biseptol 480, Biseptol 960, tabletki).

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

Poniżej wymieniono działania niepożądane kotrymoksazolu, 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, płamica Henocha-Schoenleina, zespół toczniopodobny, 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:** duszność, kaszel, nacieki w płucach.

**Zaburzenia żołądka i jelit:** biegunka, nudności, wymioty, bóle brzucha, zapalenie języka, zapalenie jamy ustnej, rzekomoblioniaste 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, złuszczające 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.

### **Podsumowanie rekomendacji klinicznych**

Niniejszy rozdział stanowi aktualizację raportu nr: AOTM-RK-434-5/2014, „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” (Warszawa, listopad 2014 r.).

W ramach przeglądu rekomendacji klinicznych do analizy włączono 12 opracowań, opublikowanych od 2014 r., dotyczących stosowania kotrymoksazolu w profilaktyce zakażeń u pacjentów leczonych cyklofosfamidem: 6 wytycznych opracowano w 2016 r. (BCSH 2016, ECIL-5 2016, EULAR/ERA-EDTA 2016, Gonzales Santiago 2016, JSN/MHLW 2016, NPOA 2016), 5 – z 2015 r. (EMN 2015, MFSG/AIEOP 2015, NPOA 2015, PGSz 2015, SPE 2015) i 1 – z 2014 r. (IMWG 2014). Większość wytycznych została opracowana na podstawie przeglądu systematycznego literatury oraz konsensusu ekspertów, z wyjątkiem wytycznych SPE 2015, w których nie przedstawiono metodyki wyszukiwania badań.

## Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Produkty zawierające kotrymoksazol są obecnie finansowane z odpłatnością 50% w ramach katalogu A1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym: **zakażenia u pacjentów leczonych cyklofosfamidem – profilaktyka** (wskazanie pozarejestacyjne), w ramach grup limitowych: 100.1, Sulfametoksazol w połączeniu z trimetoprymem do stosowania doustnego – postaci stałe, oraz 100.2, Sulfametoksazol w połączeniu z trimetoprymem do stosowania doustnego – postaci płynne.

W poniższej tabeli zestawiono wydatki płatnika publicznego poniesione na leki zawierające kotrymoksazol (sulfamethoxazolum + trimethoprimum) u pacjentów leczonych cyklofosfamidem w latach 2015–2016. W 2015 r. koszty refundacji u ww. pacjentów wynosiły ok. 150,7 tys. zł.

### Ocena wpływu na budżet płatnika

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

Tabela 15. Zestawienie danych dotyczących oszacowania rocznych kosztów stosowania wnioskowanych technologii.

Interwencja	Wskazanie	Wariant	DDD/g	Cena za g*/PLN	długość leczenia w roku/tygodnie	Populacja
sulfamethoxazolum + trimethoprimum (kotrymoksazol)	Profilaktyka zakażeń u chorych leczonych cyklofosfamidem	podstawowy	160 mg + 800 mg / 3 x w tygodniu	2,62	26	Brak danych
		minimalny		1,97	26	
		maksymalny		4,48	52	

\*- w przeliczeniu na sulfametoksazol

*Oszacowanie wielkości kosztów.* Celem analizy było przedstawienie szacunkowych rocznych kosztów finansowania sulfametoksazolu + trymetoprymu w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych. Ze względu na brak danych epidemiologicznych, oszacowano koszty stosowania rocznej terapii w przeliczeniu na jednego pacjenta. Roczny koszt terapii profilaktycznej kotrymoksazolem jednego pacjenta, leczonego cyklofosfamidem wynosi 204,44 zł (153,66–698,88 zł).

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

## 7. Źródła

- BCSH 2016** Chaganti S. Guidelines for the management of diffuse large B-cell lymphoma. *British Journal of Haematology* 2016;174(1): 43-56.
- Brunton 2007** Farmakologia Goodmana & Gilmana Wydawnictwo Czelej Sp.z.o.o. Lublin 2007
- ChPL Biseptol** Charakterystyka Produktu Leczniczego Biseptol: Biseptol 120, Biseptol 480, Biseptol 960, tabletki, stan na 2013 r.
- ChPL Endoxan** Charakterystyka Produktu Leczniczego Endoxan, stan na 2016 r.
- Coen 1996** CA Stegeman, JWC Tervaert, PE De Jong, CGM Kallenberg, Trimethoprim–sulfamethoxazole (co-trimoxazole) for the prevention of relapses of Wegener’s Granulomatosis, *N Engl J Med* 1996;335:16-20
- ECIL-5 2016** Maertens J, Cesaro S, Maschmeyer G et al. ECIL guidelines for preventing *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with haematological malignancies and stem cell transplant recipients. *J Antimicrob Chemother* 2016 Sep;71(9): 2397-2404.
- EMN 2015** Terpos E. European myeloma network guidelines for the management of multiple myeloma-related complications. *Haematologica* 2015;100(10): 1254-1266.
- EULAR/ERA-EDTA 2016** Yates M, Watts RA, Bajema IM, et al. 2016. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis *Ann Rheum Dis* Published Online First: [data dostępu: 12.10.2016] doi:10.1136/annrheumdis-2016-209133
- Gonzales Santiago 2016** Gonzalez Santiago TM. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients treated with systemic immunosuppressive agents for dermatologic conditions: a systematic review with recommendations for prophylaxis. *International Journal of Dermatology* 2016;55(8): 823-830.
- Gupta 2008** Gupta D, Zachariah A, Roppelt H, Patel AM, Gruber BL. Prophylactic antibiotic usage for *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with systemic lupus erythematosus on cyclophosphamide: a survey of US rheumatologists and the review of literature. *J Clin Rheumatol.* 2008 Oct;14(5):267-72.
- IMWG 2014** Palumbo A, Rajkumar SV, San Miguel JF, et al. 2014. International Myeloma Working Group Consensus Statement for the Management, Treatment, and Supportive Care of Patients With Myeloma Not Eligible for Standard Autologous Stem-Cell Transplantation, *Journal Of Clinical Oncology*, Volume 32, Number 6, February 20, pp. 587-600
- JSN/MHLW 2016** Nishi S. Evidence-based clinical practice guidelines for nephrotic syndrome 2014. *Clinical and Experimental Nephrology* 2016;20(3): 342-370.
- MFSG/AIEOP 2015** Barone A. Diagnosis and management of acquired aplastic anemia in childhood. Guidelines from the Marrow Failure Study Group of the Pediatric Haemato-Oncology Italian Association (AIEOP). *Blood Cells, Molecules, and Diseases* 2015;55(1): 40-47.
- NPOA 2015** Holecki M i wsp., 2015. Rekomendacje diagnostyki, terapii i profilaktyki zakażeń układu moczowego u dorosłych. . Praca zbiorowa pod red.: W. Hryniewicz, M. Holeckiego, Narodowy Instytut Leków, Warszawa.
- NPOA 2016** Hryniewicz W. i wsp., 2016. NPOA. Rekomendacje postępowania w pozaszpitalnych zakażeniach układu oddechowego 2016. Praca zbiorowa pod red.: W. Hryniewicz, P. Albrecht, A. Radz kowskiego, Narodowy Instytut Leków, Warszawa.
- PGSz 2015** Dmoszyńska A. i wsp., 2015. Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytozowego oraz innych dyskracji plazmocytozowych na rok 2015. Recommendations of Polish Myeloma Group concerning diagnosis and therapy of multiple myeloma and other plasmacytic dyscrasias for 2015. *Acta Haematologica Polonica*, 46 (2015) 159 – 211
- Podlewski 2010** Podlewski i Chwał bogowska-Podlewska, 2010. *Leki współczesnej terapii*. Wydanie XX, Tom 1, Medical Tribune Polska, p. 167
- Samaras 2015** Samaras P, Bargetzi M, Betticher DC, et al., 2015. Current status and updated recommendations for diagnosis and treatment of plasma cell myeloma in Switzerland. *Swiss Med Wkly.* 2015;145:w14100
- Woynarowska 2008** Woynarowska B., 2008. *Edukacja zdrowotna*. Podręcznik akademicki. Wydawnictwo Naukowe PWN

## 8. Załączniki

### 8.1. Strategie wyszukiwania Agencji

MEDLINE 06.09.2016

ID	Kwerenda	Trafienia
#10	Search (((("Trimethoprim, Sulfamethoxazole Drug Combination"[Mesh]) OR co-trimoxazole) OR cotrimoxazole) OR ((Trimethoprim) AND Sulfamethoxazole))) AND Cyclophosphamide Filters: Publication date from 2014/01/01	12
#9	Search (((("Trimethoprim, Sulfamethoxazole Drug Combination"[Mesh]) OR co-trimoxazole) OR cotrimoxazole) OR ((Trimethoprim) AND Sulfamethoxazole))) AND Cyclophosphamide	194
#8	Search Cyclophosphamide	66 198
#7	Search ((("Trimethoprim, Sulfamethoxazole Drug Combination"[Mesh]) OR co-trimoxazole) OR cotrimoxazole) OR ((Trimethoprim) AND Sulfamethoxazole)	17 389
#6	Search (Trimethoprim) AND Sulfamethoxazole	14 345
#5	Search Sulfamethoxazole	16 407
#4	Search Trimethoprim	19 079
#3	Search cotrimoxazole	9 199
#2	Search co-trimoxazole	8 954
#1	Search "Trimethoprim, Sulfamethoxazole Drug Combination"[Mesh]	6 145

EMBASE 06.09.2016

ID	Kwerenda	Trafienia
1	exp cotrimoxazole/	56 569
2	cotrimoxazole.af.	57 060
3	co-trimoxazole.af.	2 478
4	Trimethoprim.af.	24 882
5	Sulfamethoxazole.af.	17 882
6	4 and 5	13 759
7	1 or 2 or 3 or 6	63 094
8	exp cyclophosphamide/	152 375
9	7 and 8	3 511
10	limit 9 to yr="2014 -Current"	341

Cochrane 06.09.2016

ID	Kwerenda	Trafienia
#1	MeSH descriptor: [Trimethoprim, Sulfamethoxazole Drug Combination] explode all trees	708
#2	cotrimoxazole (Word variations have been searched)	825



ID	Kwerenda	Trafienia
#3	"co-trimoxazole" (Word variations have been searched)	439
#4	Trimethoprim (Word variations have been searched)	1 815
#5	Sulfamethoxazole (Word variations have been searched)	1 473
#6	#4 and #5	1 426
#7	#1 or #2 or #3 or #6	2 029
#8	MeSH descriptor: [Cyclophosphamide] explode all trees	4 089
#9	Cyclophosphamide (Word variations have been searched)	8 496
#10	#8 or #9	8 794
#11	#7 and #10	55
#12	#7 and #10 Publication Year from 2014	13

## 8.2. Wykaz publikacji wykluczonych oraz przyczyn wykluczenia

Tabela 16. Wykaz publikacji wykluczonych oraz przyczyn wykluczenia

Publikacja	Przyczyny wykluczenia
Albayrak C. Successful liver transplantation for Wilson's disease as a rare cause of hepatic failure after SCT in a child with Fanconi aplastic anemia. <i>Bone Marrow Transplantation</i> 2015 Mar;Conference(var.pagings): March.	Brak informacji o zastosowaniu cyklofosfamidu w leczeniu.
Augustyn A. Rhabdomyolysis due to trimethoprim-sulfamethoxazole administration following a hematopoietic stem cell transplant. <i>Case Reports in Oncological Medicine</i> 6194;2015(no pagination): 619473.	Pacjent nie był leczony cyklofosfamidem.
Basiaga M. Views and prescribing habits of pneumocystis prophylaxis in the pediatric rheumatology community. <i>Arthritis and Rheumatology</i> 2015 Oct;Conference(var.pagings): October.	Badanie ankietowe dotyczące trendów w profilaktyce pneumocystozy u dzieci z chorobami reumatologicznymi.
Basu B. Favourable renal survival in paediatric microscopic polyangiitis: Efficacy of a novel treatment algorithm. <i>Nephrology Dialysis Transplantation</i> 2015 Sep 30;30(pp i113-i118): 30.	W badaniu nie oceniano skuteczności profilaktyki kotrymoksazolem.
Beresford R. Pulmonary Nodule and Subcutaneous Abscess in a 71-Year-Old Patient with Multiple Myeloma. <i>Clinical Infectious Diseases</i> 2015;61(4): 626-662.	Kotrymoksazol stosowany w leczeniu.
Bleyer A. Letter to the editor: Management of concurrent pregnancy and acute lymphoblastic leukemia or lymphoblastic lymphoma. comment on the article by Zaidi et al. <i>Journal of Adolescent and Young Adult Oncology</i> 2015;4(2): 91-92	List do redakcji.
Bloor AJC, Cohen D, Pocock C et al. Results of the randomised phase II NCRI ADMIRE trial of FC-R and FCM-R in previously untreated CLL: Oral FCR is highly effective and safe but the addition of mitoxantrone does not improve responses. <i>British Journal of Haematology</i> 2014;165: 18.	W badaniu nie oceniano skuteczności profilaktyki kotrymoksazolem.
Bojic M. Umbilical Cord Blood Transplantation Is a Feasible Rescue Therapeutic Option for Patients Suffering from Graft Failure after Previous Hematopoietic Stem Cell Transplantation. <i>Oncology (Switzerland)</i> 2016;90(3): 160-166.	W badaniu nie oceniano skuteczności profilaktyki kotrymoksazolem.
Brodkin CC. Pemphigus vulgaris. <i>Consultant</i> 2016;56(1): 87-89.	Kotrymoksazol stosowany w leczeniu.
Brown P. Toothache and hearing loss: Early symptoms of granulomatosis with polyangiitis (GPA). <i>BMJ Case Reports</i> 2146;2016(no pagination): 214672.	Publikacja niedostępna w bazach danych.
Burt RK. Association of nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation with neurological disability in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. <i>JAMA - Journal of the American Medical Association</i> 2015;313(3): 275-284.	Cyklofosfamid stosowano u mniej niż 50% pacjentów.
Cai X. A modified busulfan and cyclophosphamide preparative regimen for allogeneic transplantation in myeloid malignancies. <i>International Journal of Clinical Pharmacy</i> 2014;37(1): 44-52.	W badaniu nie oceniano skuteczności profilaktyki kotrymoksazolem.
Champ D. Infections in the first year after haploidentical stem cell transplantation with post-transplant cyclophosphamide. <i>Bone Marrow Transplantation</i> 2016 Mar; Conference (var.pagings): March.	W badaniu nie oceniano skuteczności ani bezpieczeństwa kotrymoksazolu.
Champ D. Infections in the first year after haploidentical stem cell transplantation with	Nie oceniano skuteczności kotrymoksazolu.

Publikacja	Przyczyny wykluczenia
post-transplant cyclophosphamide. Bone Marrow Transplantation 2016 Mar; Conference (var.pagings): March.	
Christoffers WA. Atypical presentation of painful vesicles on the hands and feet in an immunocompromised adult. Journal of Clinical Virology 2016;78(pp 129-131): May.	Kotrymoksazol stosowany w leczeniu.
Comarmond C. What is the best treatment option for granulomatosis with polyangiitis? International Journal of Clinical Rheumatology 2015;10(4): 227-234.	Przegląd autorski badań.
Cote J. Allogeneic stem cell transplantation (SCT) using a CAT-bu conditioning regimen in patients with advanced myelodysplastic/myeloproliferative disorders (MDS-MPDs). Journal of Clinical Oncology 2014;Conference(var.pagings): no.	W badaniu nie oceniano skuteczności profilaktyki kotrymoksazolem.
Coutinho R. HIV status does not impair the outcome of patients diagnosed with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP in the cART era. AIDS 2014;28(5): 689-697.	Kotrymoksazol we wskazaniu rejestracyjnym.
De Lorenzo S. Efficacy and tolerability of pentostatin cyclophosphamide rituximab (PCR) regimen in elderly, "slow-go" chronic lymphocytic leukemia (CLL) patients. A monocentric experience. Haematologica 2015 Jun 22;Conference(var.pagings): 22.	W badaniu nie oceniano skuteczności profilaktyki kotrymoksazolem.
Dedeken L. Haematopoietic stem cell transplantation for severe sickle cell disease in childhood: A single centre experience of 50 patients. British Journal of Haematology 2014;165(3): 402-408.	W badaniu nie oceniano skuteczności profilaktyki kotrymoksazolem.
Dhakal B. Monocyte recovery at day 100 is associated with improved survival in multiple myeloma patients who undergo allogeneic hematopoietic cell transplantation. Bone Marrow Transplantation 2016;51(2): 297-299	W badaniu nie oceniano skuteczności ani bezpieczeństwa kotrymoksazolu.
Diri R. Retrospective review of intravenous pentamidine for Pneumocystis pneumonia prophylaxis in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Transplant Infectious Disease 2016;18(1): 63-69.	W badaniu nie oceniano skuteczności profilaktyki kotrymoksazolem.
Fabbri A. Efficacy and safety of rituximab plus low-dose oral fludarabine and cyclophosphamide as first-line treatment of elderly patients with indolent non-Hodgkin lymphomas. Leukemia and Lymphoma 2014;55(4): 781-785.	W badaniu nie oceniano skuteczności profilaktyki kotrymoksazolem.
Fernandez-Alvarez R. Bortezomib plus CHOP for the treatment of HIV-associated plasmablastic lymphoma: Clinical experience in three patients. Leukemia and Lymphoma 2016;57(2): 463-466.	Kotrymoksazol stosowany we wskazaniu rejestracyjnym.
Fu H. Total Body Irradiation and Cyclophosphamide Plus Antithymocyte Globulin Regimen Is Well Tolerated and Promotes Stable Engraftment as a Preparative Regimen before T Cell-Replete Haploidentical Transplantation for Acute Leukemia. Biology of Blood and Marrow Transplantation 2014;20(8): 1176-1182.	W badaniu nie oceniano skuteczności profilaktyki kotrymoksazolem.
Girard C. Tracheobronchial stenoses in granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): A Report on 26 Cases. Medicine (United States) 2015;94(32): 1-9	W badaniu nie oceniano skuteczności profilaktyki kotrymoksazolem.
Goldmann G. Treatment of minor severe acquired haemophilia. Is there a rationale for immunoadsorption? Atherosclerosis Supplements 2015 May 1;18(pp 74-79): 01.	W badaniu nie oceniano skuteczności profilaktyki kotrymoksazolem.
Goussetis E. Infectious complications following allogeneic stem cell transplantation by using anti-thymocyte globulin-based myeloablative conditioning regimens in children with hemoglobinopathies. Transplant Infectious Disease 2015;17(2): 201-207	W badaniu nie oceniano skuteczności profilaktyki kotrymoksazolem.
Horwedel TA. Benefits of sulfamethoxazole-trimethoprim prophylaxis on rates of sepsis after kidney transplant. Transplant Infectious Disease 2014;16(2): 261-269.	Udział pacjentów leczonych cyklofosfamidem: <50%.
Jayne D. Twenty-five years of European Union collaboration in ANCA-associated vasculitis research. Nephrology Dialysis Transplantation 2015 Sep 30;30(pp i1-i7): 30.	Przegląd autorski badań.
Jiang X. Prophylaxis and treatment of Pneumocystis jiroveci pneumonia in lymphoma patients subjected to rituximab-contained therapy: A systemic review and meta-analysis. PLoS ONE 2015;10(4): no.	Do metaanalizy dotyczącej profilaktyki włączono badania sprzed 2014 r.
Kallenberg CGM. Key advances in the clinical approach to ANCA-associated vasculitis. Nature Reviews Rheumatology 2014;10(8): 484-493.	Przegląd autorski badań.
Kampylafka EI. Long term follow up of ANCA positive vasculitis patients. evaluation of outcome and potential correlations. Annals of the Rheumatic Diseases 2015 Jun;Conference(var.pagings): June.	Nie przedstawiono wyników w odniesieniu do częstości występowania zakażeń po zastosowaniu profilaktyki kotrymoksazolem.
Kampylafka EI. Long term follow up of ANCA positive vasculitis patients. evaluation of outcome and potential correlations. Annals of the Rheumatic Diseases 2015 Jun;Conference(var.pagings): June.	Publikacja niedostępna w bazach danych.
Kronbichler A, Jayne DR, Mayer G. Frequency, risk factors and prophylaxis of infection in ANCA-associated vasculitis. Eur J Clin Invest 2015 Mar;45(3): 346-368	Przegląd autorski badań.
Kubaisi B. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's disease): An updated review of ocular disease manifestations. Intractable and Rare Diseases Research 2016;5(2): 61-69.	Przegląd autorski badań.
Lee J-Y. Aspergillus tracheobronchitis and influenza a co-infection in a patient with	Kotrymoksazol we wskazaniu rejestracyjnym.

Publikacja	Przyczyny wykluczenia
AIDS and neutropenia. <i>Infection and Chemotherapy</i> 2014;46(3): 209-215.	
Lim MY. Concurrent disseminated nocardiosis and GI mucormycosis in a stem-cell transplantation recipient. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2016;34(10): e84-e86.	Kotrymoksazol stosowany w leczeniu.
Mai EK, Bertsch U, Dürig J et al. Phase III trial of bortezomib, cyclophosphamide and dexamethasone (VCD) versus bortezomib, doxorubicin and dexamethasone (PAd) in newly diagnosed myeloma. <i>Leukemia</i> 2015;29: 1721-1729.	W badaniu nie oceniano skuteczności profilaktyki kotrymoksazolem.
Malhotra U. Cyclophosphamide Treatment for Acquired Factor VIII Inhibitor in a Patient with AIDS-Associated Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. <i>Journal of the International Association of Providers of AIDS Care</i> 2016;15(2): 109-113.	Kotrymoksazol stosowany we wskazaniu rejestracyjnym.
Mancardi GL, Sormani MP, Gualandi F et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis. <i>Neurology</i> 2015;84: 981-988.	W badaniu nie oceniano skuteczności profilaktyki kotrymoksazolem.
Mato AR. A phase II study of the combination of FCR-Lite and lenalidomide followed by lenalidomide maintenance in front-line CLL: The FCR<sup>2</sup> regimen. <i>Blood</i> 2014;Conference(var.pagings): no.	W badaniu nie oceniano skuteczności profilaktyki kotrymoksazolem.
Mauro FR. Fludarabine, cyclophosphamide and lenalidomide in relapsed/refractory patients with CLL, preliminary results of the phase1-2 gimema CLL0606 study. <i>Haematologica</i> 2014 Jun 1;Conference(var.pagings): 01.	W badaniu nie oceniano skuteczności profilaktyki kotrymoksazolem.
Mauro FR. Fludarabine, cyclophosphamide, ofatumumab (FC-O2) as front-line treatment for young and fit patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL): Preliminary results of the prospective phase 2 LLC0911 gimema study. <i>Blood</i> 2015;Conference (var.pagings): 2946.	W badaniu nie oceniano skuteczności profilaktyki kotrymoksazolem.
Mauro FR. Front-line fludarabine, cyclophosphamide, ofatumumab chemoimmunotherapy in young (<65 Yrs) and fit patients with chronic lymphocytic leukemia. Preliminary results of the phase 2, multicenter gimema study LLC0911. <i>Haematologica</i> 2015 Oct 21;Conference(var.pagings): 21.	W badaniu nie oceniano skuteczności profilaktyki kotrymoksazolem.
McGregor JAG. Rituximab as an immunosuppressant in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. <i>Nephrology Dialysis Transplantation</i> 2015 Sep 30;30(pp i123-i131): 30.	Kotrymoksazol podawano jedynie jako profilaktykę pacjentom leczonym rytuksymabem.
Mittal N. Cutaneous adverse drug reactions notified by pharmacovigilance in a tertiary care hospital in north India. <i>Cutaneous and Ocular Toxicology</i> 2014;33(4): 289-293.	W badaniu nie oceniano skuteczności profilaktyki kotrymoksazolem.
Mo X-D. Late-onset severe pneumonia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: prognostic factors and treatments. <i>Transplant Infectious Disease</i> 2016;18(4): 492-503.	W badaniu nie oceniano skuteczności profilaktyki kotrymoksazolem.
Mora J. Results of induction chemotherapy in children older than 18 months with stage-4 neuroblastoma treated with an adaptive-to-response modified N7 protocol (mN7). <i>Clinical and Translational Oncology</i> 2015;17(7): 521-529.	W badaniu nie oceniano skuteczności profilaktyki kotrymoksazolem.
Morrison VA. Infections in patients with leukemia and lymphoma. <i>Cancer Treatment and Research</i> 2014;161(pp 319-349): 2014	Przegląd autorski badań. Rozdział w podręczniku.
Munir T, Cohen D, Pocock C et al. Oral FCR induces higher complete remission rates and MRD negativity in untreated CLL than previous reports of intravenous therapy: Combined results of the NCRI admire and arctic trials. <i>Haematologica</i> 2014;99: 54.	W badaniu nie oceniano skuteczności profilaktyki kotrymoksazolem.
Murawski N, Pfreundschuh M, Zeynalova S et al. Optimization of rituximab for the treatment of DLBCL (I): dose-dense rituximab in the DENSE-R-CHOP-14 trial of the DSHNHL. <i>Ann Oncol</i> 2014 Sep;25(9): 1800-1806.	W badaniu nie oceniano skuteczności profilaktyki kotrymoksazolem.
Oda K, Yatera K, Fujino Y et al. Efficacy of concurrent treatments in idiopathic pulmonary fibrosis patients with a rapid progression of respiratory failure: an analysis of a national administrative database in Japan. <i>BMC Pulm Med</i> 2016;16(1): 91.	Kotrymoksazol stosowany w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc.
Pasoto SG. Update on infections and vaccinations in systemic lupus erythematosus and Sjogren's syndrome. <i>Current Opinion in Rheumatology</i> 2014;26(5): 528-537.	Przegląd autorski badań.
Pfreundschuh M, Poeschel V, Zeynalova S et al. Optimization of rituximab for the treatment of diffuse large B-cell lymphoma (II): Extended rituximab exposure time in the SMARTE-R-CHOP-14 trial of the German high-grade non-Hodgkin lymphoma study group. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2014;32: 4127-4133.	W badaniu nie oceniano skuteczności profilaktyki kotrymoksazolem.
Pisoni CN. Granulomatosis with polyangiitis: Recurrence presenting as epididymoplexitis. <i>Clinical and Experimental Rheumatology</i> 2014;32(SUPPL.82): S70-S72.	Publikacja niedostępna w bazach danych.
Punatar S. Chronic Graft Versus Host Disease in Acute Leukemia Patients Undergoing Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant: Analysis of Risk Factors, Pattern and Long Term Outcome. <i>Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion</i> 2016;32(1): 32-38.	W badaniu nie oceniano skuteczności profilaktyki kotrymoksazolem.
Raiola A. Unmanipulated haploidentical BMT following non-myeloablative conditioning and post-transplantation CY for advanced Hodgkin's lymphoma. <i>Bone Marrow Transplantation</i> 2014;49(2): 190-194.	W badaniu nie oceniano skuteczności profilaktyki kotrymoksazolem.

Publikacja	Przyczyny wykluczenia
Rio B. Decreased Nonrelapse Mortality after Unrelated Cord Blood Transplantation for Acute Myeloid Leukemia Using Reduced-Intensity Conditioning: A Prospective Phase II Multicenter Trial. <i>Biology of Blood and Marrow Transplantation</i> 2015;21(3): 445-453.	W badaniu nie oceniano skuteczności profilaktyki kotrymoksazolem.
Rojas KI. Clinical activity and cardiac tolerability of metronomic non-pegylated liposomal doxorubicin in heavily pre-treated patients with metastatic breast cancer: A single institution experience. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2015;Conference(var.pagings): no.	W badaniu nie przedstawiono wyników dla skuteczności profilaktyki kotrymoksazolem.
Romano A. Salvage therapy with pegylated liposomal doxorubicin, bortezomib, cyclophosphamide, and dexamethasone in relapsed/refractory myeloma patients. <i>European Journal of Haematology</i> 2014;93(3): 207-213.	W badaniu nie oceniano skuteczności profilaktyki kotrymoksazolem.
Russell H. Cost minimization analysis of two treatment regimens for low-risk rhabdomyosarcoma in children: A report from the Children's Oncology Group. <i>Pediatric Blood and Cancer</i> 2014;61(6): 970-976.	W badaniu nie oceniano efektywności kosztowej profilaktyki kotrymoksazolem.
Sanchez-Ortega I. Ciprofloxacin prophylaxis reduces the incidence of severe BK hemorrhagic cystitis in cord blood plus third-party donor dual transplant recipients. A single-centre experience. <i>Bone Marrow Transplantation</i> 2014 Mar;Conference(var.pagings): March.	Badanie dotyczy oceny skuteczności profilaktyki cyprofloksacyną.
Schirmer JH. Clinical presentation and long-term outcome of 144 patients with microscopic polyangiitis in a monocentric German cohort. <i>Rheumatology (United Kingdom)</i> 2016;55(1): 71-79.	W badaniu nie oceniano skuteczności profilaktyki kotrymoksazolem.
Shahani L. Primary pulmonary lymphoma in a patient with advanced AIDS. <i>BMJ Case Reports</i> 2002 Mar 26;2014(no pagination): 203265.	Publikacja niedostępna w bazach danych.
Skoetz N, Bohlius J, Engert A et al. Prophylactic antibiotics or G(M)-CSF for the prevention of infections and improvement of survival in cancer patients receiving myelotoxic chemotherapy. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2015.	Przegląd systematyczny nie zawiera badań, w których pacjentów leczono cyklofosfamidem i stosowano profilaktykę zakażeń kotrymoksazolem.
Soni S. Outcomes of matched sibling donor hematopoietic stem cell transplantation for severe sickle cell disease with myeloablative conditioning and intermediate-dose of rabbit anti-thymocyte globulin. <i>Pediatric Blood and Cancer</i> 2014;61(9): 1685-1689.	W badaniu nie oceniano skuteczności profilaktyki kotrymoksazolem.
Souchet L. Efficacy and long-term toxicity of the rituximab-fludarabine-cyclophosphamide combination therapy in Waldenstrom's macroglobulinemia. <i>American Journal of Hematology</i> 2016;91(8): 782-786.	W badaniu nie oceniano skuteczności profilaktyki kotrymoksazolem.
Stern A, Green H, Paul M et al. Prophylaxis for Pneumocystis pneumonia (PCP) in non-HIV immunocompromised patients. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2014.	Poniżej 50% pacjentów leczonych cyklofosfamidem.
Suyama Y. Safety and efficacy of upfront graded administration of trimethoprim-sulfamethoxazole in systemic lupus erythematosus: A retrospective cohort study. <i>Modern Rheumatology</i> 2016;26(4): 557-561.	Udział pacjentów leczonych cyklofosfamidem: <50%.
Tarzi RM. Current and future prospects in the management of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's granulomatosis). <i>Therapeutics and Clinical Risk Management</i> 2014;10(1): 279-293.	Przegląd autorski badań.
Tedeschi A. A phase II multi-center trial of pentostatin plus cyclophosphamide with ofatumumab in older previously untreated chronic lymphocytic leukemia patients. <i>Haematologica</i> 2015;100(12): e501-e504.	W badaniu nie oceniano skuteczności profilaktyki kotrymoksazolem.
Thorvaldson L. HLA, GVHD, and parenteral nutrition are risk factors for hepatic complications in pediatric HSCT. <i>Pediatric transplantation</i> 2016;20(1): 96-104.	W badaniu nie oceniano skuteczności profilaktyki kotrymoksazolem.
Vincent M. Managing ANCA-associated vasculitis. <i>Clinical Pharmacist</i> 2015;7(2): no.	Przegląd autorski badań.
Vitolo U. Lenalidomide plus R-CHOP21 in elderly patients with untreated diffuse large B-cell lymphoma: Results of the REAL07 open-label, multicentre, phase 2 trial. <i>The Lancet Oncology</i> 2014;15(7): 730-737.	W badaniu nie oceniano skuteczności profilaktyki kotrymoksazolem.
Walters G, Willis NS, Craig JC. Interventions for renal vasculitis in adults. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2015.	Kotrymoksazol stosowany w leczeniu – zapobieganie nawrotom zapalenia naczyń nerkowych.
Wilcox RA. Cutaneous T-cell lymphoma: 2014 Update on diagnosis, risk-stratification, and management. <i>American Journal of Hematology</i> 2014;89(8): 837-851.	Przegląd autorski badań.
Wilcox RA. Cutaneous T-cell lymphoma: 2016 update on diagnosis, risk-stratification, and management. <i>American Journal of Hematology</i> 2016;91(1): 151-165.	Przegląd autorski badań.
Wondergem MJ. Allogeneic transplantation after reduced-intensity conditioning with fludarabine-CY for both indolent and aggressive lymphoid malignancies. <i>Bone Marrow Transplantation</i> 2014;49(4): 513-518.	W badaniu nie oceniano skuteczności profilaktyki kotrymoksazolem.
Yamasaki S. Prophylaxis against <i>Pneumocystis jirovecii</i> pneumonia in patients with adult T-cell lymphoma/leukemia receiving anti-CC chemokine receptor 4 monoclonal antibody. <i>Journal of Infection</i> 2015;71(6): 700-702.	W badaniu cyklofosfamid nie był podstawowym leczeniem.

### 8.3. Wykaz opisów i serii przypadków

Tabela 17. Wykaz opisów i serii przypadków odnalezionych w ramach wyszukiwania.

Dane bibliograficzne publikacji	Liczba pacjentów
Aksenova M. BK virus nephropathy in a pediatric patient after hematopoietic stem cell transplantation. <i>Pediatric transplantation</i> 2015;19(1): E29-E32.	1
Alkan A. Sweet syndrome after autologous stem cell transplant. <i>Experimental and Clinical Transplantation</i> 2016;14(1): 109-111.	1
Amendola F. Chronic Ulcer by Cutaneous GvHD after Bone Marrow Transplantation Treated with Skin Allograft from HLA-Identical Donor: Case Report and Literature Review. <i>International Journal of Lower Extremity Wounds</i> 2016;15(2): 139-141.	1
az-Correa LM. Granulomatosis with polyangiitis complicated with bronchopleural fistula. <i>BMJ Case Reports</i> 1840;2014(no pagination): A1840.	1
Balzarini L. Acute pneumonitis or vasculitis? A severe case with multiple organ involvement. <i>Italian Journal of Medicine</i> 2015;9(4): 367-369.	1
Bannerji R. An atypical presentation of Wegener's granulomatosis in a child. <i>Journal of Krishna Institute of Medical Sciences University</i> 2016;5(1): 134-137.	1
Buchbinder D. Successful treatment of secondary graft failure following unrelated cord blood transplant with hematopoietic growth factors in a patient with Fanconi anemia. <i>Biology of Blood and Marrow Transplantation</i> 2015;Conference(var.pagings): S211.	1
Castillo JJ. Bortezomib in combination with infusional dose-adjusted EPOCH for the treatment of plasmablastic lymphoma. <i>British Journal of Haematology</i> 2015;169(3): 352-355	3
Clemente N. Primary non-hodgkin's lymphoma of the vulva: A case report and literature review. <i>Medicine (United States)</i> 2016;95(10): 1-5.	1
Collins DT. Total body irradiation in a patient with fragile X syndrome for acute lymphoblastic leukemia in preparation for stem cell transplantation: A case report and literature review. <i>American Journal of Medical Genetics, Part A</i> 2015;167(10): 2444-2446.	1
Dos Santos JPA. Case report: Wegener granulomatosis in differential diagnosis of chronic rhinosinusitis. <i>International Archives of Otorhinolaryngology</i> 2014 Aug;Conference(var.pagings): August	1
Fidias PM. Case 31-2015: A 29-year-old man with thymoma, diarrhea, and weight loss. <i>New England Journal of Medicine</i> 2015;373(15): 1458-1467.	1
Gadre S. Granulomatosis with polyangiitis and associated pulmonary emphysema: Breathtaking vasculitis. <i>Lung India</i> 2015;32(4): 367-369.	1
Giua R. Fever of unknown origin in a very old patient: beware of the kidney! <i>Aging Clinical and Experimental Research</i> 2014;26(5): 539-542	1
Grahammer F, Fischer KG. Pulmonary infiltrate and painful nodular leg lesions in a patient with membranous glomerulonephritis. <i>BMJ Case Reports</i> 2015.	1
Hallen K. Vanishing bile duct-like syndrome in a patient with Hodgkin lymphoma - Pathological development and restitution. <i>Acta Oncologica</i> 2014;53(9): 1271-1275.	1
Honda K. An autopsy case that manifested no convincing histological changes of severe renal failure after hematopoietic stem cell transplantation. <i>CEN Case Reports</i> 2014;3(1): 34-39.	1
Hun P-I. Do not forget pneumocystis jirovecii pneumonia in non-human immunodeficiency virus-infected patients. <i>Journal of Experimental and Clinical Medicine(Taiwan)</i> 2014;6(1): 37-38.	1
Ingimarsdottir IJ. An intracardial mass in a young Syrian refugee. <i>BMJ Case Reports</i> 2015 Jul 6;2015(no pagination): 06.	1
Jain N. Total marrow irradiation (TMI) Based T-replete myeloablative haploidentical stem cell transplantation in adult patients with acute lymphoblastic leukemia in second complete remission: A single center experience of two cases. <i>Biology of Blood and Marrow Transplantation</i> 2016;Conference(var.pagings): S308.	2
Kontoyiannis DP. Case 13-2014: A 41-year-old man with fever and abdominal pain after stem-cell transplantation. <i>New England Journal of Medicine</i> 2014;370(17): 1637-1646.	1
Le Berre. Early and irreversible recurrence MPO-ANCA-positive glomerulonephritis after renal transplantation. <i>Clinical Nephrology</i> 2015;83(6): 357-362.	2
Lhote R. Successful treatment of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated bronchiectasis with immunosuppressive therapy. <i>European Respiratory Journal</i> 2015;46(2): 554-557.	1
Mainor CB. Treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia in pregnancy. <i>Journal of Oncology Pharmacy Practice</i> 2016;22(2): 374-377.	1

Dane bibliograficzne publikacji	Liczba pacjentów
Mansi L. Diagnosis and management of nocardiosis after bone marrow stem cell transplantation in adults: Lack of lymphocyte recovery as a major contributing factor. <i>Pathologie Biologie</i> 2014;62(3): 156-161.	5
Mecchella JN. Pancytopenia and cough in a man with amyopathic dermatomyositis. <i>Arthritis Care and Research</i> 2014;66(10): 1587-1590.	1
Montazeri N. Pyomyositis causing temporary quadriplegia during induction therapy for acute lymphoblastic leukemia: Case report and review of the literature. <i>Journal of Pediatric Hematology/Oncology</i> 2015;37(3): 223-226	1
Moreno-Gonzalez G. Pulmonary thromboembolism and diffuse alveolar hemorrhage in granulomatosis with polyangiitis vasculitis. <i>Respiratory Care</i> 2014;59(12): e206-e209.	1
Mukherjee S. Granulomatosis with polyangiitis with mononeuritis multiplex-immunosuppressives playing a double-edged sword. <i>Lung India</i> 2014;31(4): 397-400.	1
Obradovic D. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in combination with immunoablative protocol in secondary progressive multiple sclerosis - A 10-year follow-up of the first transplanted patient. <i>Vojnosanitetski Pregled</i> 2016;73 (5): 504-508.	1
O'Neil L, Robinson D, Hamza S et al. Protracted superficial granulomatosis with polyangiitis: a therapeutic challenge. <i>J Clin Rheumatol</i> 2015 Jan;21(1): 49-51.	1
Orlandi EM. Visceral leishmaniasis mimicking Richter transformation. <i>Leukemia and Lymphoma</i> 2014;55(12): 2952-2954	1
Ouederni M. Successful Haploidentical Stem Cell Transplantation with Post-Transplant Cyclophosphamide in a Severe Combined Immune Deficiency Patient: a First Report. <i>Journal of Clinical Immunology</i> 2016;36(5): 437-440.	1
Paniz-Mondolfi A. First report of Mycobacterium canariasense catheter-related bacteremia in the Americas. <i>Journal of Clinical Microbiology</i> 2014;52(6): 2265-2269.	1
Patel NJ. 79-Year-Old Woman with Dyspnea, Cough, and Renal Failure. <i>Mayo Clinic Proceedings</i> 2015;90(3): e23-e27.	1
Rice CM. Idiopathic hypereosinophilic syndrome: a new cause of vasculitis of the central nervous system. <i>Journal of Neurology</i> 2015;262(5): 1354-1359.	1
Rodriguez-Porcel F. Refractory fulminant acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) in an adult. <i>Frontiers in Neurology</i> 2014;5(DEC): no.	1
Sahu AR. Isospora induced diarrhea in a pemphigus vulgaris patient. <i>Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology</i> 2014;80(4): 342-343.	1
Saltman AP. Double trouble: A case of concurrent opportunistic infections. <i>Journal of Rheumatology</i> 2015;42(5): 903-904.	1
Sarmiento M. Unmanipulated haploidentical hematopoietic cell transplantation with post-transplant cyclophosphamide in a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and secondary aplastic anemia. <i>Bone Marrow Transplantation</i> 2016;51(2): 316-318.	1
Suyama T. A case report of pulmonary nocardiosis caused by n. Concava, and review of the literatures. <i>Respirology</i> 2014 Nov; <b>Conference</b> (var.pagings): November.	1
Tanaka T. A case of multiple pleural cryptococcosis without pleural effusion. <i>Journal of Thoracic Disease</i> 2015;7(9): E361-E364.	1
Tichy M. Life-threatening course of pemphigus vulgaris complicated by sepsis caused by azathioprine-induced bone marrow suppression, successfully managed with combination therapy. <i>Dermatologic Therapy</i> 2014;27(3): 183-186.	1
Tovoli F. Autoimmune liver disorders and small-vessel vasculitis: Four case reports and review of the literature. <i>Annals of Hepatology</i> 2014;13(1): 136-141	4
Vijgen S. Fatal outcome of multiple clinical presentations of human herpesvirus 8-related disease after solid organ transplantation. <i>Transplantation</i> 2016;100(1): 134-140.	1
Yoon JH. Acute Raoultella planticola cystitis in a child with rhabdomyosarcoma of the bladder neck. <i>Pediatrics International</i> 2015;57(5): 985-987.	1
Zaidi A. Management of concurrent pregnancy and acute lymphoblastic malignancy in teenaged patients: Two illustrative cases and review of the literature. <i>Journal of Adolescent and Young Adult Oncology</i> 2014;3(4): 160-175.	2
Zhou L. Acute lymphoblastic Leukaemia in a Jehovah's witness: A management dilemma. <i>Journal of Chemotherapy</i> 2014;26(3): 184-186.	1

## 8.4. Wcześniejsze opracowania Agencji

1. Raport nr: AOTM-RK-434-5/2014: „Sulfametoksazol + trymetoprym w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych” (Warszawa, listopad 2014 r.)
2. Raport nr: AOTM-RK-434-13/2013: „Acyklowir, cyprofloksacyna, sulfametoksazol + trymetoprym w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych” (Warszawa, grudzień 2013 r.)

## 8.5. Zestawienie produktów leczniczych zawierających substancję czynną: sulfamethoxazolum + trimethoprimum (kotrymoksazol) wraz z odpowiadającymi im kodami EAN wg danych przekazanych przez NFZ

Nazwa leku, dawka, wielkość opakowania	Kod EAN
BACTRIM FORTE TABLETKI 0,8G+0,16G 10 TABL.	5902023770746
BACTRIM FORTE TABLETKI 0,8G+0,16G 10 TABL.	5909990312719
BACTRIM FORTE TABLETKI 0,8G+0,16G 10 TABL.	5909990501304
BACTRIM FORTE TABLETKI 0,8G+0,16G 10 TABL.	5909990503292
BACTRIM FORTE TABLETKI 0,8G+0,16G 10 TABL.	5909990503674
BACTRIM FORTE TABLETKI 0,8G+0,16G 10 TABL.	5909990503872
BACTRIM FORTE TABLETKI 0,8G+0,16G 10 TABL.	5909997070179
BACTRIM FORTE TABLETKI 0,8G+0,16G 10 TABL.	5909997201511
BACTRIM FORTE TABLETKI 0,8G+0,16G 10 TABL.	5909997206875
BACTRIM FORTE TABLETKI 0,8G+0,16G 10 TABL.	5909997208503
BACTRIM FORTE TABLETKI 0,8G+0,16G 10 TABL.	5909997218359
BACTRIM FORTE TABLETKI 0,8G+0,16G 10 TABL.	5909997228082
BACTRIM SYROP (0,2G+0,04G)/5ML 100 ML	5909990312610
BACTRIM TABLETKI 0,4G+0,08G 20 TABL.	5902023770753
BACTRIM TABLETKI 0,4G+0,08G 20 TABL.	5909990276219
BACTRIM TABLETKI 0,4G+0,08G 20 TABL.	5909997204444
BACTRIM TABLETKI 0,4G+0,08G 20 TABL.	5909997232997
BACTRIM TABLETKI 0,4G+0,08G 20 TABL. (2 BLIST.PO 10 SZT.)	5909997014593
BACTRIM ZAWIESINA DOUSTNA (0,2G+0,04G)/5ML 100 ML (BUTELKA)	5909990501311
BISEPTOL 120 TABLETKI 0,1G+0,02G 20 TABL. (BLISTER)	5909990117529
BISEPTOL 480 TABLETKI 0,4G+0,08G 20 TABL.	5909990117611
BISEPTOL 480 TABLETKI 0,4G+0,08G 20 TABL.	5909991192341
BISEPTOL 480 TABLETKI 0,4G+0,08G 20 TABL.	5909991197605
BISEPTOL 480 TABLETKI 0,4G+0,08G 20 TABL.	5909991232092
BISEPTOL 480 TABLETKI 0,4G+0,08G 20 TABL.	5909997231563
BISEPTOL 960 TABLETKI 0,8G+0,16G 10 TABL. (BLISTRY)	5909990117710
BISEPTOL ZAWIESINA DOUSTNA (0,2G+0,04G)/5ML 100 ML	5909990117819