



Opinia Rady Przejrzystości

nr 30/2014 z dnia 27 stycznia 2014 r.

w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: aciclovirum, itraconazolum, fluconazolum, sulfamethoxazolum + trimethoprimum, amoxicillinum, amoxicillinum + acidum clavulanicum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Rada Przejrzystości uważa za niezasadne finansowanie produktów leczniczych zawierających substancje czynne: aciclovirum, itraconazolum, fluconazolum, sulfamethoxazolum+trimethoprim w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podania odmiennych niż określone w ChPL dotyczącego wskazania – „Leczenie profilaktyczne u pacjentów z zaburzeniami odporności lub chorobami rozrostowymi układu krwiotwórczego“.

Natomiast Rada uważa za zasadne finansowanie produktów leczniczych zawierających:

- aciclovirum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podania odmiennych niż określone w ChPL w następujących wskazaniach, profilaktyka zakażeń wirusami Herpes simplex po autologicznym lub allogenicznym przeszczepie szpiku, profilaktyka zakażeń wirusami Herpes simplex u biorców przeszczepów, profilaktyka zakażeń Herpes simplex u pacjentów z chorobami rozrostowymi układu krwiotwórczego;*
- itraconazolum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podania odmiennych niż określone w ChPL w następujących wskazaniach, profilaktyka zakażeń grzybiczych po autologicznym lub allogenicznym przeszczepie szpiku;*
- fluconazolum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podania odmiennych niż określone w ChPL w następujących wskazaniach, profilaktyka zakażeń grzybiczych u pacjentów z allotransplantacją szpiku i u pacjentów z przewlekłą białaczką limfatyczną otrzymujących analogi puryn lub alemtuzumab;*
- sulfamethoxazolum+trimethoprim w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podania odmiennych niż określone w ChPL w następujących wskazaniach, profilaktyka zakażeń Pneumocystis jirovecii*



po przeszczepie szpiku lub u pacjentów z udokumentowanym niedoborem odpowiedzi komórkowej np. /CD4 poniżej 200 komórek/ml/.

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“.

Uzasadnienie

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.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia na podstawie art. 31 n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.) w związku z art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122 poz. 696 z późn. zm.) w sprawie zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych zawierających substancje czynne **aciclovirum, itraconazolum, fluconazolum, sulfamethoxazolum + trimethoprimum, amoxicillinum, amoxicillinum + acidum clavulanicum** w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Analiza problemu zdrowotnego dotyczącego wskazań „Leczenie profilaktyczne u pacjentów z zaburzeniami odporności lub chorobami rozrostowymi układu krwiotwórczego” i „Profilaktyka zakażeń w pierwotnych niedoborach odporności” wykazała, iż obejmują one obszerną grupę wskazań o różnej etiologii i patogenezie. Dalsza analiza wykazała, że wskazanie „Leczenie profilaktyczne u pacjentów z zaburzeniami odporności lub chorobami rozrostowymi układu krwiotwórczego” obejmuje problemy zdrowotne, które były już przedmiotem oceny Agencji:

- w raporcie nr AOTM-RK-434-6/2013 analizowano m.in. stosowanie acyklowiru w profilaktyce zakażeń wirusowych u chorych z rozpoznaniem przewlekłej białaczki limfatycznej oraz flukonazolu w profilaktyce zakażeń grzybiczych u chorych z rozpoznaniem przewlekłej białaczki limfatycznej otrzymujących analogi puryn lub alemtuzumab;
- w raporcie nr AOTM-RK-434-7/2013 analizowano m.in. stosowanie acyklowiru, itraconazolu oraz sulfametoksazolu + trimetoprymu w leczeniu zapobiegawczym po przeszczepie szpiku oraz acyklowiru w profilaktyce zakażeń wirusami Herpes u biorców przeszczepów.

Ze względu na bardzo obszerny zakres problemu zdrowotnego, uniemożliwiający przeprowadzenie przeglądu systematycznego w terminie wyznaczonym przez Ministerstwo Zdrowia, w przypadku wskazania „Leczenie profilaktyczne u pacjentów z zaburzeniami odporności lub chorobami rozrostowymi układu krwiotwórczego” przedstawiono w niniejszym opracowaniu wyniki raportów AOTM-RK-434-6/2013 i AOTM-RK-434-7/2013.

Za takim postępowaniem przemawiają następujące przesłanki:

- przewlekła białaczka limfatyczna należy do grupy chorób rozrostowych układu krwiotwórczego,
- biorcy przeszczepów poddawani są terapii immunosupresyjnej, której celem jest prewencja odrzucenia przeszczepu - przyjęto, iż u ww. pacjentów występuje (wtórne) zaburzenie odporności,
- pełny przegląd systematyczny dla analizowanego wskazania, objąłby swoim zakresem wskazania wyszczególnione w ww. raportach.

Niniejsza opinia dotyczy produktów wymienionych w poniższej tabeli.

Tabela 1. Produkty lecznicze zawierające substancję czynną aciclovirum, itraconazolum, fluconazolum, sulfamethoxazolum + trimethoprimum, amoxicillinum, amoxicillinum + acidum clavulanicum, wymienione w załączniku A1a. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestacyjnych” do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 lutego 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2013 r. i wskazania, których dotyczy niniejsza opinia.

Lp. w zał. A1a	Substancja czynna	Nazwa, postać, zawartość, opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Wskazania pozarejestacyjne objęte refundacją, których dotyczy niniejsza opinia
3	aciclovirum	Hascovir, tabl. , 200 mg; 30 tabl. (2 blist.po 15 szt.); 5909991049515	115.2, Leki przeciwwirusowe - acyklowir - postaci do stosowania doustnego	Leczenie profilaktyczne u pacjentów z zaburzeniami odporności lub chorobami rozrostowymi układu krwiotwórczego
4		Hascovir, tabl. , 400 mg; 30 tabl. (2 blist.po 15 szt.); 5909991052218		
5		Hascovir, tabl. , 800 mg; 30 tabl. (2 blist.po 15 szt.); 5909990835782		
6		Heviran, tabl. powl., 200 mg; 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.); 5909990840014		
7		Heviran, tabl. powl., 400 mg; 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.); 5909990840113		
8		Heviran, tabl. powl., 800 mg; 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.); 5909990840229		
541		itraconazolum		
542	Itrax, kaps. twarde, 100 mg; 4 kaps.; 5909990858255			
543	Itrax, kaps. twarde, 100 mg; 28 kaps.; 5909990858262			
544	Orungal, kaps., 100 mg; 4 kaps.; 5909990004317			
545	Orungal, kaps., 100 mg; 28 kaps.; 5909990004331			
546	Trioxal, kaps., 100 mg; 4 kaps.; 5909991053819			
547	Trioxal, kaps., 100 mg; 28 kaps. (4 blist.po 7 szt.); 5909991053826			
465	fluconazolum	Flucofast, kaps., 50 mg; 7 kaps.; 5909990490516	110.1, Leki przeciwgrzybicze do stosowania doustnego - pochodne triazolu - stałe postaci farmaceutyczne	Leczenie profilaktyczne u pacjentów z zaburzeniami odporności lub chorobami rozrostowymi układu krwiotwórczego
466		Flucofast, kaps., 50 mg; 14 kaps.; 5909990490523		
467		Flucofast, kaps., 150 mg; 1 kaps.; 5909990490615		
468		Flucofast, kaps. twarde, 100 mg; 7 kaps. (blist.); 5909990662371		
469		Flucofast, kaps. twarde, 100 mg; 28 kaps. (4 blist.po 7 szt.); 5909990662388		
471		Fluconazole Polfarmex, tabl. , 150 mg; 1 tabl. (blist.); 5909990017874		
472		Fluconazole Polfarmex, tabl. , 150 mg; 3 tabl. (blist.); 5909990017881		
473		Fluconazole Polfarmex, tabl. , 100 mg; 28 tabl. ; 5909990780181		
475		Fluconazole Polfarmex, tabl. , 50 mg; 14 tabl. (2 blist.po 7 szt.); 5909990859610		
476		Fluconazole Polfarmex, tabl. , 50 mg; 7 tabl. (blist.); 5909990859672		
477	Fluconazole Polfarmex, tabl. , 100 mg; 7 tabl.			

Lp. w zał. A1a	Substancja czynna	Nazwa, postać, zawartość, opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Wskazania pozarejestryjne objęte refundacją, których dotyczy niniejsza opinia
		(blist.); 5909990859719		
478		Flumycon, kaps., 50 mg; 14 kaps.; 5909990356010		
479		Flumycon, kaps., 100 mg; 7 kaps.; 5909990356119		
480		Flumycon, kaps., 100 mg; 28 kaps.; 5909990356126		
481		Flumycon, kaps., 50 mg; 7 kaps. (blist.); 5909990652273		
483		Flumycon, kaps., 150 mg; 1 kaps. (blist.); 5909991034115		
484		Flumycon, kaps., 200 mg; 7 kaps.; 5909991034214		
485		Mycosyst, kaps., 100 mg; 7 kaps. (blist.); 5909990642533		
486		Mycosyst, kaps., 50 mg; 7 kaps. (blist.); 5909990980512		
487		Mycosyst, kaps., 100 mg; 28 kaps. (blist.); 5909990980611		
488		Mycosyst, kaps., 200 mg; 7 kaps. (blist.); 5909991118914		
470		Fluconazyn, syrop, 5 mg/ml; 150 ml (but.); 5909991097219	110.2, Leki przeciwgrzybicze do stosowania doustnego - pochodne triazolu - płynne postacie farmaceutyczne	
474		Fluconazole Polfarmex, syrop, 5 mg/ml; 150 ml (but.); 5909990859511		
482		Flumycon, syrop, 5 mg/ml; 150 ml; 5909990841707		
1136	sulfamethoxazolium + trimethoprimum	Bactrim, syrop, 200+40 mg/5 ml; 100 ml; 5909990312610	100.2, Sulfametoksazol w połączeniu z trimetoprymem do stosowania doustnego - postacie płynne	Leczenie profilaktyczne u pacjentów z zaburzeniami odporności lub chorobami rozrostowymi układu krwiotwórczego
1137		Bactrim, zawiesina doustna, (0,2 g+0,04 g)/5 ml ml; 100 ml; 5909997198927		
1138		Biseptol, zawiesina doustna, 200+40 mg/5 ml; 100 ml; 5909990117819		
1139		Biseptol 120, tabl., 100+20 mg; 20 tabl. (blist.); 5909990117529	100.1, Sulfametoksazol w połączeniu z trimetoprymem do stosowania doustnego - postacie stałe	
1140		Biseptol 480, tabl., 400+80 mg; 20 tabl.; 5909990117611		
1141		Biseptol 960, tabl., 800+160 mg; 10 tabl. (blist.); 5909990117710		
56	Amoxicillinum	Amotaks, tabl., 1 g; 16 tabl. (2 blist.po 8 szt.); 5909990691319	88.1, Penicyliny półsyntetyczne doustne - stałe postacie farmaceutyczne	Profilaktyka zakażeń w pierwotnych niedoborach odporności
57		Amotaks, kaps. twarde, 500 mg; 16 kaps. (2 blist.po 8 szt.); 5909990691517		
58		Amotaks DIS, tabl., 500 mg; 16 tabl.; 5909991043520		
59		Amotaks DIS, tabl., 750 mg; 16 tabl. (2 blist.po 8 szt.); 5909991043629		
60		Amotaks DIS, tabl., 1 g; 16 tabl. (2 blist.po 8 szt.); 5909991043728		
61		Duomox, tabl., 250 mg; 20 tabl. (4 blist.po 5 szt.); 5909990063215		
62		Duomox, tabl., 500 mg; 20 tabl. (4 blist.po 5 szt.); 5909990063314		
63		Duomox, tabl., 1000 mg; 20 tabl.; 5909990063413		
64		Duomox, tabl., 375 mg; 20 tabl. (4 blist.po 5 szt.); 5909990328314		
65		Duomox, tabl., 750 mg; 20 tabl. (4 blist.po 5 szt.); 5909990328413		
66		Hiconcil, kaps. twarde, 250 mg; 16 kaps.; 5909990066018		
67		Hiconcil, kaps. twarde, 500 mg; 16 kaps.; 5909990066117		
68		Ospamox, tabl. powł., 0,5 g; 16 tabl.; 5909990293124		

Lp. w zał. A1a	Substancja czynna	Nazwa, postać, zawartość, opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Wskazania pozarejestrycyjne objęte refundacją, których dotyczy niniejsza opinia	
69		Ospamox, tabl. powł., 0,75 g; 16 tabl.; 5909990293223			
70		Ospamox, tabl. powł., 1 g; 16 tabl.; 5909990293322			
71		Ospamox 1000 mg, tabl. , 1000 mg; 20 tabl.; 5909990778041			
72		Amotaks, granulaty do sporządzania zawiesiny doustnej, 500 mg/5 ml; 60 ml (39,2 g); 5909990794379			88.2, Penicyliny pól-syntetyczne doustne - płynne postacie farmaceutyczne
73		Hiconcil, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 250 mg/5 ml; 100 ml; 5909990083619			
76	Amoxicillinum + Acidum clavulanicum	Amoclan, tabl. powł., 875+125 g; 14 tabl. (but.); 5909990572991	89.1, Penicyliny doustne z inhibitorami betalaktamaz - stałe postacie farmaceutyczne	Profilaktyka zakażeń w pierwotnych niedoborach odporności	
77		Amoksiklav, tabl. powł., 0,25+0,125 g; 21 tabl.; 5909990077120			
78		Amoksiklav, tabl. powł., 0,5+0,125 g; 14 tabl. (blis.); 5909990081912			
79		Amoksiklav, tabl. powł., 0,5+0,125 g; 21 tabl. (but.); 5909990081929			
80		Amoksiklav, tabl. powł., 0,875+0,125 g; 14 tabl. (2 blis.po 7 szt.); 5909990411115			
86		Augmentin, tabl. powł., 250+125 mg; 21 tabl. (3 blis.po 7 szt.); 5909990064120			
87		Augmentin, tabl. powł., 500+125 mg; 14 tabl. (2 blis.po 7 szt.); 5909990368235			
91		Augmentin, tabl. powł., 875+125 mg; 14 tabl. (2 blis.po 7 szt.); 5909990717521			
92		Augmentin, tabl. powł., 875+125 mg; 14 tabl.; 5909997198385			
93		Augmentin, tabl. powł., 500+125 mg; 14 tabl.; 5909997199702			
94		Augmentin, tabl. powł., 500+125 mg; 14 tabl.; 5909997200576			
97		Augmentin SR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 1000+62,5 mg; 28 tabl. (7 blis.po 4 szt.); 5909990041985			
98		Forcid 1000, tabl. do sporządzania zawiesiny doustnej, 875+125 mg; 14 tabl. (2 blis.po 7 szt.); 5909990219087			
99		Forcid 312, tabl. do sporządzania zawiesiny doustnej, 250+62,5 mg; 20 tabl. (5 blis.po 4 szt.); 5909990968015			
100		Forcid 625, tabl. do sporządzania zawiesiny doustnej, 500+125 mg; 14 tabl. (2 blis.po 7 szt.); 5909990968114			
101		Taromentin, tabl. powł., 0,5+0,125 g; 21 tabl.; 5909990430611			
102		Taromentin, tabl. powł., 0,5+0,125 g; 14 tabl.; 5909990430628			
106		Taromentin, tabl. powł., 0,875+0,125 g; 14 tabl. (2 blis.po 7 szt.); 5909991087715			
81		Amoksiklav, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 0,4+0,057 g/5ml			89.2, Penicyliny doustne z inhibitorami betalaktamaz - płynne postacie farmaceutyczne
82		Amoksiklav,; proszek; do; sporządzania; zawiesiny; doustnej,; 0,4+0,057; g/5ml			
83	Amoksiklav,; proszek; do; sporządzania; zawiesiny; doustnej,; 0,4+0,057; g/5ml				
84	Amoksiklav; QUICKTAB; 1000; mg,; tabl.; do; sporządzania; zawiesiny; doustnej; /tabl.; ulegające; rozpadowi; w; jamie; ustnej,; 0,875+0,125; g				
85	Amoksiklav; QUICKTAB; 625; mg,; tabl.; do; sporządzania; zawiesiny; doustnej; /tabl.; ulegające; rozpadowi; w; jamie; ustnej,; 0,5+0,125; g				
88	Augmentin,; proszek; do; sporządzania;				

Lp. w zał. A1a	Substancja czynna	Nazwa, postać, zawartość, opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Wskazania pozarejestacyjne objęte refundacją, których dotyczy niniejsza opinia
		zawiesiny; doustnej.; 400+57; mg/5ml		
89		Augmentin.; proszek; do; sporządzania; zawiesiny; doustnej.; 400+57; mg/ml		
90		Augmentin.; proszek; do; sporządzania; zawiesiny; doustnej.; 400+57; mg/ml		
95		Augmentin; ES.; proszek; do; sporządzania; zawiesiny; doustnej.; 600+; 42,9; mg/5ml		
96		Augmentin; ES.; proszek; do; sporządzania; zawiesiny; doustnej.; 600+42,9; mg/5ml		
103		Taromentin.; proszek; do; sporządzania; zawiesiny; doustnej.; 0,4+0,057; g/5ml		
104		Taromentin.; proszek; do; sporządzania; zawiesiny; doustnej.; 0,4+0,057; g/5ml		
105		Taromentin.; proszek; do; sporządzania; zawiesiny; doustnej.; 0,4+0,057; g/5ml		

Spośród powyższych produktów w załączniku A1a. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestacyjnych” do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2014 r. znajdują się wszystkie poza wymienionymi poniżej.

Tabela 2. Produkty lecznicze nie ujęte w obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2014 r.

Substancja czynna	Nazwa, postać, zawartość, opakowania, kod EAN
amoxicillinum + acidum clavulanicum	Amoclan, tabl. powl., 875+125 g; 14 tabl. (but.); 5909990572991
	Amoksiklav, tabl. powl., 0,25+0,125 g; 21 tabl.; 5909990077120
	Amoksiklav, tabl. powl., 0,5+0,125 g; 21 tabl. (but.); 5909990081929

Problem zdrowotny

Zaburzenia odporności

Niedobory (zaburzenia) odporności to stany chorobowe związane z niewydolnością układu immunologicznego.

Ze względu na etiopatogenezę niedobory odporności dzieli się na:

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

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

Częstość występowania wtórnych niedoborów odporności zależy od choroby podstawowej.

Choroby rozrostowe układu krwiotwórczego

Choroby rozrostowe układu krwiotwórczego (inaczej nowotwory układu krwiotwórczego) są chorobami klonalnymi krwiotwórczych komórek macierzystych lub komórek progenitorowych linii mieloidalnej. Czynniki powodującymi transformację nowotworową są zmiany genetyczne oraz epigenetyczne prowadzące do zaburzeń w transdukcji sygnałów i ekspresji genów, a w konsekwencji do zaburzeń w kluczowych procesach hematopoezy — samoodnowy, proliferacji oraz różnicowania.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Acyklowir

Lek przeciwwirusowy. Syntetyczny analog purynowy działający przede wszystkim na wirusy opryszczki pospolitej typu 1 i 2 (HSV), słabiej na wirus ospy wietrznej i półpaśca (VZV) oraz wirus Epsteina-Barr i cytomegalii. Po wnikięciu do komórki zakażonej wirusem opryszczki acyklowir jest fosforylowany (poprzez mono- i difosforan) do postaci czynnej- tri fosforanu acyklowiru. Trifosforan acyklowiru jest substratem dla polimerazy wirusowego DNA. Zostaje on wbudowany do cząsteczki DNA wirusa, hamując tym samym wbudowywanie się trifosforanu deoksyguanozyny, co prowadzi do przedwczesnego zakończenia replikacji wirusowego DNA.

Flukonazol

Pochodna triazolu o działaniu przeciwgrzybicznym. Hamuje wybiórczo biosyntezę steroli w komórce grzyba. Działa na Candida głównie: Candida Albicans. Wykazuje słabą aktywność wobec Candida Glabrata. Nie działa na Candida Krusei i Aspergillus.

Itrakonazol

Itrakonazol należy do przeciwgrzybiczych leków azolowych III generacji, czyli pochodnych triazolowych, w których do rdzenia azolowego dodano pierścień triazolowy. Mechanizm działania zaburzeniu biosyntezy ergosterolu, który jest podstawowym składnikiem błony komórkowej grzyba.

Kotrymoksazol (sulfametoksazol + trimetoprym)

Lek o działaniu przeciwbakteryjnym, mieszanina sulfonamidu - sulfametoksazolu z pochodną diaminopirymidyny - trimetoprimem w stosunku 5:1 (kotrimoksazol). Każdy składnik działa w innym punkcie uchwytu na biosyntezę kwasu foliowego. Sulfametoksazol blokuje syntezę kwasu dihydrofoliowego (konkurując z kwasem p-aminobenzoowym), a trimetoprim blokuje przemianę kwasu dihydrofoliowego w kwas tetrahydrofoliowy (hamując reduktazę kwasu dihydrofoliowego). W efekcie prowadzi to do zahamowania syntezy puryn, DNA i RNA.

Amoksycyklina

Półsyntetyczna penicylina, α -aminopochodna penicyliny benzylowej o szerokim spektrum działania. Jej działanie bakteriobójcze polega na hamowaniu syntezy ściany komórkowej bakterii.

Amoksycyklina + kwas klawulanowy

Antybiotyk β -laktamowy zawierający amoksycylinę i nieodwracalny inhibitor β -laktamazy - klawulanian potasu. Kwas klawulanowy blokuje aktywność β -laktamaz wytwarzanych przez szczepy bakterii odporne na ampicylinę i amoksycylinę. Sam kwas klawulanowy wykazuje małą aktywność przeciwbakteryjną, jednakże jego połączenie z amoksycyliną jest lekiem o szerokim spektrum przeciwbakteryjnym.

Alternatywne technologie medyczne

W opinii ekspertów klinicznych, obecnie w Polsce stosuje się:

Leczenie profilaktyczne u pacjentów z zaburzeniami odporności lub chorobami rozrostowymi układu krwiotwórczego – penicylina, cyprofloksacyna, acyklowir, flukonazol, itrakonazol, gancyklowir, kotrymoksazol.

Profilaktyka zakażeń w pierwotnych niedoborach odporności – amoksycyklina, amoksycyklina + kwas klawulanowy.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Profilaktyka u pacjentów z zaburzeniami odporności lub chorobami rozrostowymi układu krwiotwórczego

Acyklowir, flukonazol, itrakonazol i kotrymoksazol (sulfametoksazol + trimetoprym) w leczeniu profilaktycznym u pacjentów z zaburzeniami odporności lub chorobami rozrostowymi układu krwiotwórczego

Acyklowir w profilaktyce zakażeń wirusowych u chorych z rozpoznaniem przewlekłej białaczki limfatycznej

Oceny skuteczności dokonano na podstawie trzech badań obserwacyjnych, jednego badania retrospektywnego i jednego studium przypadków.

W włączonych badaniach uczestniczyło łącznie 316 pacjentów, którzy przyjmowali profilaktykę przeciwwirusową w postaci acyklowiru. Tylko w dwóch badaniach podano informacje odnośnie schematu dawkowania (400 – 1 200 mg) oraz czasu trwania profilaktyki – cały okres terapii i przez co najmniej 2 miesiące po jej zakończeniu lub do momentu wzrostu liczby komórek CD4+ do liczby 200 komórek/ μ l lub wyższej.

Częstość występowania reaktywacji CMV wśród pacjentów profilaktycznie przyjmujących acyklowir w włączonych badaniach wahała się od 0 do 35 procent. W analizowanych badaniach, stwierdzono 2 przypadki rozwinięcia się choroby zakaźnej (cytomegalii lub opryszczki), które leczono dalej poprzez dożylnie podanie gancyklowiru.

Przeprowadzony przegląd systematyczny wskazuje na miejsce acyklowiru w profilaktyce zakażeń u pacjentów z przewlekłą białaczką limfatyczną.

Leczenie zapobiegawcze po przeszczepie szpiku – acyklowir

Odnaleziono dwa randomizowane badania oceniające skuteczność acyklowiru w leczeniu zapobiegawczym po przeszczepie komórek krwiotwórczych.

W badaniu Burns 2002 oceniano skuteczność profilaktyki gancyklowirem w porównaniu z profilaktyką acyklowirem u pacjentów po allogenicznym przeszczepie komórek krwiotwórczych. U 36% pacjentów z 91 biorących udział w badaniu stwierdzono antygen cytomegalii w ciągu 100 dni obserwacji pacjentów. W grupie gancyklowiru antygen CMV stwierdzono u 31% pacjentów (95% CI 17-45) w porównaniu z 41% pacjentów grupy acyklowiru (95% CI 26-56). Z 91 pacjentów, u 14 rozwinęła się cytomegalia (w tym 8 pacjentów z grupy acyklowiru). Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy między ramionami badania dla tego punktu końcowego, jak również dla punktu końcowego: mediana czasu do rozwinięcia cytomegalii. Współczynnik wystąpienia infekcji grzybiczej lub niewydolności nerek był podobny w obu badanych grupach, jednakże infekcje bakteryjne oraz neutropenia występowały częściej w grupie gancyklowiru.

Odnaleziono randomizowane badanie (publikacje Prentice 1994 i Prentice 1997) ocenione na 4 punkty w skali Jadad, dotyczące profilaktyki zakażeń wirusowych, w tym wirusem cytomegalii, u pacjentów po przeszczepie komórek krwiotwórczych. Jedynie jedno ramię badania spełnia kryteria włączenia do przeglądu – ramię acyklowiru podawanego doustnie (ramię C: acyklowir 400 mg / 4 x dzień od -5 do +31 dnia od transplantacji oraz placebo +31 do +210 dzień od transplantacji). Pierwszorzędowy punkt końcowy: współczynnik śmiertelności w pierwszym roku obserwacji wyniósł 51% w grupie C i był najwyższy, 25 pacjentów tej grupy zmarło w wyniku infekcji innych niż cytomegalia. Drugorzędowy punkt końcowy, jakim była infekcja wirusem cytomegalii w pierwszym roku obserwacji został odnotowany u 60% pacjentów w grupie C, mediana czasu do wystąpienia infekcji wyniosła 65 dni i był to najkrótszy czas w porównywanych grupach. Odsetek osób u których wystąpiła infekcja wirusem Herpes simplex w pierwszym roku obserwacji wyniósł 38% w grupie C.

Profilaktyka zakażenia wirusami Herpes u biorców przeszczepów – acyklowir

Odnaleziono 3 badania RCT oceniających skuteczność acyklowiru w profilaktyce zakażeń wirusami Herpes u pacjentów po przeszczepach.

Przeszczep nerki: oba badania dotyczyły profilaktyki zakażeń wirusem Herpes simplex.

W badaniu Jiang 1995 wzięło udział 66 pacjentów. Żaden z 33 pacjentów grupy acyklowiru nie rozwinął zakażenia wirusem Herpes simplex, w grupie placebo infekcja wystąpiła u 8 pacjentów (24,2%).

W badaniu Pettersson 1985 wzięło udział 35 pacjentów. Żaden z pacjentów grupy acyklowiru nie rozwinął infekcji wirusem Herpes simplex, ani wirusem Varicella zoster; z kolei 11 pacjentów grupy placebo rozwinęło infekcję wirusową (64,71%) w tym 9 infekcję wirusem Herpes simplex (52,94%).

Odnaleziono również abstrakt randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania Seale 1985. 14 osób z 19 z grupy placebo rozwinęło objawy infekcji wirusowej; 1 pacjent z grupy leczonej. Protekcyjny efekt stosowania acyklowiru w czasie okresu profilaktycznego był statystycznie istotny ($p < 0,01$). W ciągu 30 do 90 dni od transplantacji, po zakończeniu kuracji 60% pacjentów z grupy placebo i 44% z grupy leczonej rozwinęło objawy infekcji Herpes.

Przeszczep komórek krwiotwórczych: Odnaleziono relatywnie wysokiej jakości badanie Boeckh 2006 oceniające skuteczność profilaktyki zakażeń wirusem Herpes varicella w porównaniu z placebo. Współczynnik HR dla zakażenia wirusem w pierwszy roku obserwacji wyniósł 0,16, $p = 0,006$ i był istotny statystycznie, w dalszych latach obserwacji nie uzyskano istotności statystycznej dla tego punktu końcowego. Współczynnik HR dla czasu wolnego od zakażenia Herpes varicella w pierwszym roku obserwacji wyniósł 0,14, $p = 0,005$ i był istotny statystycznie, w dalszych latach obserwacji nie uzyskano istotności statystycznej dla tego punktu końcowego.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych w obu ramionach badania.

Odnaleziono również jedno umiarkowanej jakości badanie Perren 1988 oceniające skuteczność profilaktyki acyklowirem w porównaniu z placebo w kierunku zakażeń wirusem Herpes varicella – Herpes zoster (półpasiec, wirus ospy wietrznej). W czasie 6 miesięcy obserwacji w badaniu, żaden pacjent z grupy acyklowiru nie rozwinął zakażenia wirusem, a u 6 pacjentów z grupy placebo zdiagnozowano zakażenie wirusem Herpes varicella ($p = 0,05$). W 12 miesięcznym okresie obserwacji zakażenie wirusem Herpes varicella rozwinęło się u 6 pacjentów grupy acyklowiru i 8 pacjentów grupy placebo ($p = 0,34$).

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupą acyklowiru a grupą placebo w częstości występowania zdarzeń niepożądanych.

Odnaleziono także nieduże (49 pacjentów) badanie randomizowane Wade 1984, w którym oceniano skuteczność profilaktyki acyklowirem w kierunku reaktywacji zakażeń Herpes simplex u pacjentów po przeszczepie szpiku kostnego. U 5 z 24 pacjentów grupy acyklowiru stwierdzono infekcję Herpes simplex w porównaniu z 17 z 25 pacjentami grupy placebo; $p=0,01$. Mediana czasu do rozwinięcia infekcji Herpes simplex była istotnie statystycznie wyższa w grupie acyklowiru (78 vs. 9 dni od transplantacji, $p=0,006$).

Odnaleziono również jedno niewielkie (39 pacjentów) badanie randomizowane Gluckman 1983, w którym oceniano skuteczność profilaktyki infekcji wirusami Herpes u pacjentów po przeszczepie komórek krwiotwórczych. W trakcie podawania acyklowiru, u żadnego z pacjentów grupy acyklowiru nie stwierdzono infekcji wirusem Herpes simplex lub cytomegalii, w grupie placebo infekcje stwierdzono u 13 pacjentów (68%). Nie stwierdzono różnic w częstości występowania infekcji wirusem Herpes pomiędzy grupami po zakończeniu profilaktyki acyklowirem do 100 dnia obserwacji.

Flukonazol w profilaktyce zakażeń grzybiczych u chorych z rozpoznaniem przewlekłej białaczki limfatycznej otrzymujących analogi puryn lub alemtuzumab

Oceny skuteczności dokonano w oparciu o jedno badanie retrospektywne porównujące skuteczność amfoteryny B i flukonazolu w profilaktyce zakażeń grzybiczych u pacjentów neutropenicznych z chorobami rozrostowymi krwi, z których w większości zdiagnozowano ostrą białaczkę limfoblastyczną lub szpikową.

W ramach profilaktyki przeciwgrzybiczej, wszyscy pacjenci otrzymywali dodatkowo polimiksynę B (3 miliony jednostek/dzień), zawiesinę amfoteryny B (100 mg/3x dziennie – płukanie ust i następnie połknięcie) i inhalacje z amfoterycyny B (3x dziennie). Wszyscy pacjenci otrzymywali doustnie cyprofloksacynę w dawce 200mg/3x dziennie do momentu przekroczenia liczby neutrofilii powyżej 500/ μ l.

W badaniu uczestniczyło 124 pacjentów, spośród których 70 przydzielono do grupy przyjmującej amfoterynę B i 54 do grupy przyjmującej flukonazol. Żadna z form profilaktyki nie wymagała jej przerwania z powodu wystąpienia nudności, wymiotów i niewydolności nerek lub wątroby.

Długość gorączki (>38 °C) był istotnie statystycznie dłuższy w grupie przyjmujących amfoterynę B, natomiast stosunek długość gorączki/długość neutropenii (ilość dni z temperaturą >38 °C/ilość dni z ANC <500 μ l) oraz poziom β -D glukanu był istotnie statystycznie niższy w grupie pacjentów przyjmujących flukonazol. Zaobserwowano istotny statystycznie spadek izolatów grzybiczych w grupie próbek pochodzących od pacjentów przyjmujących flukonazol ($p<0,001$). Podobnie, w grupie pacjentów przyjmujących flukonazol, zaobserwowano istotny spadek ilości izolatów grzybiczych w próbkach pochodzących z gardła i płwociny, natomiast ilość izolatów pochodzących tylko z próbek kału był wyższy niż w grupie pacjentów przyjmujących amfoterynę B.

Zaobserwowano istotny statystycznie spadek ilości izolatów *Candida albicans* i *Candida glabrata* w grupie pacjentów przyjmujących flukonazol w porównaniu do grupy przyjmującej amfoterycynę B. Izolaty *C. albicans* stwierdzono u 1,8% pacjentów w grupie przyjmującej flukonazol i 8,3% w grupie pacjentów przyjmujących amfoterycynę B. Odpowiednio odsetek izolatów z *C. glabrata* wyniósł 5,5% i 12,6%. Nie zaobserwowano różnic w liczbie izolatów innych grzybów z rodzaju *Candida* (*C. krusei* i *C. tropicalis*). W żadnej z próbek nie stwierdzono grzybów z rodzaju *Aspergillus*. Częstość izolacji grzybów znacząco się obniżył w 4 miesiącu od rozpoczęcia profilaktyki flukonazolem.

Leczenie zapobiegawcze po przeszczepie szpiku – kotrymoksazol

Odnaleziono jedno badanie RCT oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania profilaktyki przeciwbakteryjnej z zastosowaniem cyprofloksacyny w porównaniu z kotrymoksazolem u pacjentów po przeszczepie komórek krwiotwórczych. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ramionami badania w odniesieniu do następujących punktów końcowych: podwyższona temperatura podczas neutropenii, czas od wystąpienia pierwszego epizodu podwyższonej temperatury; całkowity współczynnik infekcji. 10 infekcji bakteryjnych rozwinęło się w grupie cyprofloksacyny a 6 infekcji rozwinęło się w grupie kotrymoksazolu ($p = 0,43$). 10 przypadków infekcji *Clostridium difficile* enterocolitis zanotowano w grupie kotrymoksazolu w porównaniu z brakiem takich infekcji w grupie cyprofloksacyny ($p = 0,001$). 4 infekcje wywołane bakteriami gram-ujemnymi odnotowano w grupie kotrymoksazolu w porównaniu z brakiem takich infekcji w grupie cyprofloksacyny ($p = 0,06$). U pacjentów grupy kotrymoksazolu zaobserwowano dłużej utrzymujący się stan granulocytopenii niż w przypadku pacjentów z grupy cyprofloksacyny ($p = 0,08$).

Odnaleziono również jedno badanie RCT, Colby 1999, w którym oceniano bezpieczeństwo stosowania atowakwonu w porównaniu z kotrymoksazolem u pacjentów po autologicznym przeszczepieniu szpiku. Do badania włączono 39 pacjentów, 20 do ramienia atowakwonu (1500 mg) i 19 do ramienia kotrymoksazolu (trymetoprym + sulfametoksazol: 160 + 800 mg). Leczenie rozpoczynano 5 dni przed transplantacją i kontynuowano do 1 dnia przed transplantacją, następnie leczenie zawieszano i kontynuowano dalej od 3 do 100 dnia po transplantacji. Badanie wykazało, że atowakwon jest lepiej tolerowany niż kotrymoksazol i może stanowić dla niego alternatywę w profilaktyce zakażeń bakteryjnych u pacjentów po przeszczepie szpiku.

Leczenie zapobiegawcze po przeszczepie szpiku – itrakonazol

Odnaleziono jedną metaanalizę Xu 2013, dotyczącą przeciwgrzybiczego leczenia profilaktycznego u pacjentów po przeszczepie komórek krwiotwórczych. Inwazyjne infekcje grzybicze wystąpiły u 10/626 pacjentów (1,60%) w grupie worikonazolu w porównaniu z 21/608 pacjentów (3,45%) w grupie flukonazolu lub itrakonazolu (OR, 0,40 [95% CI, 0,20-0,92]; $P = 0,03$), wskazując na niższe ryzyko inwazyjnych infekcji grzybiczych po zastosowaniu profilaktyki worikonazolem. Profilaktyka posakonazolem również wykazywała niższe ryzyko wystąpienia inwazyjnych infekcji grzybiczych niż profilaktyka itrakonazolem (2,08% vs 10,8%; OR, 0,17 [95% CI, 0,06-0,50] $P = 0,001$). Profilaktyka mikafunginą lub worikonazolem obniżała ryzyko wystąpienia inwazyjnej infekcji grzybiczej w porównaniu z profilaktyką flukonazolem lub itrakonazolem ($P = 0,03$, and $P = 0,001$).

Istotnie statystycznie mniej zgonów związanych było z zastosowaniem profilaktyki posakonazolem niż z zastosowaniem profilaktyki flukonazolem lub itrakonazolem (8,62% vs 14,03%; OR, 0,33 [95% CI, 0,12-0,94]; $P = 0,04$). Profilaktyka worikonazolem istotnie statystycznie obniżyła odsetek zgonów w porównaniu z profilaktyką flukonazolem lub itrakonazolem (OR, 0,74 [95% CI, 0,57-0,98]; $P = 0,03$), co odpowiadało 70% redukcji.

Profilaktyka worikonazolem i posakonazolem wiązała się wyższym współczynnikiem odnotowanych zaburzeń wątroby w porównaniu z profilaktyką flukonazolem lub itrakonazolem ($P = 0,05$), stosowanie worikonazolu odznaczało się niższą częstością występowania zaburzeń ze strony układu pokarmowego w porównaniu z itrakonazolem (OR, 0,23; 95% CI, 0,15-0,36; $P = 0,0001$).

Profilaktyka worikonazolem związana była z istotnym obniżeniem częstości występowania zdarzeń niepożądanych, które wymagały przerwania leczenia w porównaniu z itrakonazolem (OR, 0,43; 95% CI, 0,27-0,68; $P = 0,0001$). Nie wykazano różnic w częstości występowania takich zdarzeń niepożądanych w grupie posakonazolu, kaspofunginy lub mikafunginy w porównaniu z flukonazolem lub itrakonazolem (Xu 2013).

Pierwotne niedobory odporności

W wyniku przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań pierwotnych dotyczących profilaktyki zakażeń w przebiegu pierwotnych niedoborów odporności. Odnaleziono jedno badanie (Bayrakci 2005) oceniające skuteczność terapii substytucyjnej immunoglobulinami w długim okresie obserwacji u pacjentów z deficytami limfocytów B, u których stosowano profilaktykę antybiotykową. Odnaleziono jedną pracę przeglądową (Verma 2013) przygotowaną w oparciu o systematyczny przegląd literatury medycznej (PubMed, Cochrane) dotyczący aktualnej praktyki klinicznej u starszych pacjentów z pierwotnymi niedoborami odporności. Dodatkowo, przytoczono również wyniki badania (Yong 2010) dotyczącego praktyki klinicznej lekarzy stosujących dożylną immunoglobulinę i terapię wspomagającą w przebiegu pierwotnych niedoborów odporności.

Celem badania Bayrakci 2005, była ocena skuteczności terapii substytucyjnej immunoglobulinami w długim okresie obserwacji u pacjentów z deficytami limfocytów B. Autorzy pracy analizowali dane kliniczne i laboratoryjne pochodzące od 46 dzieci (19 – XLA [agammablobulinemia sprzężona z chromosomem X], 20 – CVID [pospolity zmienny niedobór odporności] i 7 – HIM [zespół hiper-IgM]) leczonych w latach 1984 – 2000.

Profilaktykę antybiotykową stosowano u pacjentów, u których więcej niż raz w miesiącu, pomimo terapii immunoglobulinami, rozwinęła się infekcja górnych dróg oddechowych. Profilaktyka obejmowała stosowanie kotrymoksazolu, amoksycyliny lub penicyliny podczas okresu o podwyższonym ryzyku infekcji. Ogólnie, w profilaktyce stosowano tylko jeden lek, jednak w sytuacjach przewlekłych, łączono kotrymoksazol z penicyliną. Reakcja niepożądana związana z przyjmowaniem profilaktyki lub wystąpienie zapalenia żołądka i jelit prowadziła do zmiany stosowanego w profilaktyce leku.

W grupie XLA, u pacjentów stosujących profilaktykę przeciwbakteryjną rzadziej występowały infekcje. Jednakże, profilaktyka nie miała wpływu na częstość występowania infekcji w grupie HIM i CVID. Nie zaobserwowano różnicy w skuteczności profilaktyki pomiędzy kotrymoksazolem, amoksycyliną, penicyliną i duoterapią (kotrymoksazol + penicylina). U pacjentów poddanych profilaktyce nie zaobserwowano poważnych infekcji wywołanych przez opornie drobnoustroje.

Celem pracy Verma 2013 był przegląd aktualnej praktyki klinicznej u starszych pacjentów z pierwotnymi niedoborami odporności. Pracę przygotowano w oparciu o systematyczny przegląd literatury medycznej (PubMed, Cochrane). Wg autorów, profilaktyka antybiotykowa u pacjentów z pierwotnymi niedoborami odporności powinna być stosowana w przypadku występowania częstych lub poważnych infekcji, pomimo stosowania innych terapii (np. substytucja immunoglobulinami).

Autorzy wskazują, iż brak jest randomizowanych badań oceniających korzyść ze stosowania profilaktyki antybiotykowej w tej grupie pacjentów (z i bez rozstrzenia oskrzeli). W związku z tym, dostępne wytyczne kliniczne opierają się na dowodach uzyskanych od innych grup pacjentów (mukowiscydoza, pacjenci poddawanych immunosupresji). Autorzy powołują się na udowodnioną skuteczność profilaktyki azytromycyną u pacjentów z mukowiscydozą, która prowadziła do poprawy funkcji płuc oraz lewofloksacyną, która redukowała częstość występowania gorączki, potencjalnych infekcji i hospitalizacji u pacjentów poddanych cyklicznej chemioterapii skierowanej przeciw nowotworom narządów litych i białaczkom.

Dowody pochodzące od pacjentów z mukowiscydozą cierpiących z powodu zakażenia bakteriami *Pseudomonas* wskazują, że profilaktyka wziewnymi antybiotykami jest skuteczna w strefie dróg oddechowych, przy niewielkim wpływie na strefę oddechową. Odwrotną skuteczność zaobserwowano dla antybiotyków podawanych ogólnoustrojowo. Sugeruje to, iż powinno się łączyć obie formy profilaktyki u pacjentów z pierwotnymi niedoborami odporności, u których występuje rozstrzenie oskrzeli i zakażenie bakteriami *Pseudomonas*. Pacjentów z dowodami dysfunkcji limfocytów T można poddać profilaktyce kotrimoksazolem, z uwagi na dowody skuteczności pochodzące od HIV-negatywnych pacjentów poddawanych immunosupresji.

Raport Yong 2010 przedstawia wyniki badania nad stosowaniem przez lekarzy w USA dożylnych immunoglobulin i leczenia wspomagającego w terapii pierwotnych niedoborów odporności.

Autorzy badania przeprowadzili ankietę wśród alergologów/immunologów odnośnie postępowania medycznego w leczeniu pierwotnych niedoborów odporności. Odpowiedzi uzyskano od 405 lekarzy,

których podzielono na dwie grupy - ogólną (<10% przypadków PNO wśród pacjentów) i ukierunkowaną (pozostali).

Spośród grupy ogólnej, 47,7% lekarzy stosowało u swoich pacjentów profilaktykę antybiotykową, natomiast w grupie lekarzy ukierunkowanych na terapię PNO, odsetek wyniósł 88,1%. Ponad 75% lekarzy z całej badanej populacji uznało, że profilaktyka jest użyteczna klinicznie.

Najczęściej stosowanym antybiotykiem była amoksycylina - zarówno w populacji dzieci, jak i dorosłych. Stosowano również kotrymoksazol, jak również makrolidy.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Oszacowania kosztów stosowania przedmiotowych technologii dokonano na podstawie opinii ekspertów (średniej długości trwania terapii w dniach, dawkowania oraz populacji) oraz ceny detalicznej za 1 g substancji na podstawie ostatniego Obwieszczenia MZ.

Oszacowane koszty stosowania wnioskowanych technologii z perspektywy wspólnej pacjenta i płatnika publicznego wynoszą w wariantach podstawowym dla: acyklowiru - 1,02 mln zł; flukonazolu - 5,56 mln zł; itrakonazolu - 2,74 mln zł; kotrymoksazolu - 0,78 mln zł; amoksycyliny - 10 tys. zł oraz amoksycyliny w kombinacji z kwasem klawulanowym - ok. 2 tys. zł. Łączne koszty stosowania ww. leków to ok. 10,1 mln zł.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Profilaktyka u pacjentów z zaburzeniami odporności lub chorobami rozrostowymi układu krwiotwórczego

Leczenie zapobiegawcze po przeszczepie szpiku – acyklowir

Wytyczne z roku 2013 (FHCRC/SCCA) i 2009 (Tomblyn 2009, USA) rekomendują stosowanie acyklowiru w profilaktyce zakażeń po przeszczepie szpiku. Wytyczne z 2005 (Kruger 2005, Niemcy) oraz 2004 (Fraser 2004, Kanada) nie rekomendują stosowania acyklowiru w profilaktyce zakażeń u pacjentów po przeszczepach autologicznych z uwagi na niską skuteczność.

Leczenie zapobiegawcze po przeszczepie szpiku – itrakonazol

Rekomendacje (Tomblyn 2009, USA; Kruger 2005, Niemcy; Dykewicz 2001, USA) pozytywnie opiniują stosowanie itrakonazolu w profilaktyce zakażeń po przeszczepie szpiku. W wytycznych z 2001 roku (Sullivan 2001) nie wydano rekomendacji, wskazując na brak dowodów wysokiej skuteczności terapii, jednocześnie podkreślając iż najczęściej stosowana jest amfoterycyna B oraz itrakonazol.

Leczenie zapobiegawcze po przeszczepie szpiku – kotrymoksazol

Wszystkie odnalezione rekomendacje pozytywnie opiniują stosowanie kotrymoksazolu w leczeniu zapobiegawczym po przeszczepie szpiku.

Profilaktyka zakażenia wirusami Herpes u biorców przeszczepów – acyklowir

Wszystkie odnalezione rekomendacje pozytywnie opiniują stosowanie acyklowiru w profilaktyce zakażeń wirusami Herpes u biorców przeszczepu.

Profilaktyka zakażeń wirusowych lub grzybiczych u chorych z rozpoznaniem przewlekłej białaczki limfatycznej – acyklowir/flukonazol

Wszystkie odnalezione rekomendacje pozytywnie opiniują stosowanie acyklowiru lub flukonazolu w profilaktyce zakażeń wirusowych (acyklowir) lub grzybiczych (flukonazol) u chorych z rozpoznaniem przewlekłej białaczki limfatycznej.

Profilaktyka zakażeń w pierwotnych niedoborach odporności – amoksycyklina

Wszystkie odnalezione rekomendacje pozytywnie opiniują stosowanie amoksycykliny w profilaktyce zakażeń w pierwotnych niedoborach odporności.

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przedstawia opinię jak na wstępie.

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

Tryb wydania stanowiska

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 p. 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.) w związku ze zleceniem MZ na podstawie art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych i art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.). z uwzględnieniem opracowania Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-RK-434-22/2013, Acyklowir, itraconazol, flukonazol, sulfametoksazol + trimetoprim, amoksycylina, amoksycylina + kwas klawulanowy w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych, styczeń 2014.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Nie dotyczy.