



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Sulfamethoxazolum + Trimethoprimum**  
**we wskazaniu:**  
**zakażenia u pacjentów leczonych cyklofosfamidem –**  
**profilaktyka**

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Aneks do raportu nr: BOR.434.26.2016  
Raport nr: OT.4321.43.2019

Data ukończenia: 16 października 2019 r.

## Spis treści

<b>1. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>3</b>
<b>2. Rekomendacje kliniczne .....</b>	<b>5</b>
<b>3. Wskazanie dowodów naukowych .....</b>	<b>8</b>
3.1. Zakażenia u pacjentów leczonych cyklofosfamidem – profilaktyka .....	8
3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych .....	8
3.1.2. Opis badań włączonych do analizy .....	8
3.1.3. Dodatkowe dane dotyczące zastosowania kotrymoksazolu na podstawie badania Schmajuk 2018 .....	8
3.2. Omówienie wyników badań oraz ograniczenia analizy klinicznej .....	9
<b>4. Źródła .....</b>	<b>11</b>
<b>5. Załączniki .....</b>	<b>12</b>
5.1. Wykaz leków zawierających oceniane substancje czynne, finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania .....	12
5.2. Wskazania rejestracyjne leków zawierających oceniane substancje czynne, finansowanych ze środków publicznych .....	12
5.3. Strategia wyszukiwania publikacji .....	13

## 1. Przedmiot i historia zlecenia

W związku z art. 40 pkt. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do raportu nr BOR.434.26.2016, na podstawie którego została wydana Opinia Rady Przejrzystości nr 343/2016 w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leków zawierających substancje czynne sulfamethoxazolum + trimethoprimum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania lub sposobu podawania odmiennych niż określone w ChPL, tj.: zakażenia u pacjentów leczonych cyklofosfamidem – profilaktyka.

Niniejszy raport stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednich opracowaniach w zakresie:

- istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej;
- istnienia nowych dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej.

Zgodnie z Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2019 r. we wskazaniu pozarejestracyjnym "zakażenia u pacjentów leczonych cyklofosfamidem – profilaktyka" refundowane są obecnie następujące produkty lecznicze zawierające sulfametoksazol i trimetoprym:

- Bactrim (syrop 200+40 mg/5 ml),
- Bisseptol (zawiesina doustna 200+40 mg/5 ml),
- Bisseptol 120 (tabl. 100+20 mg), 480 (tabl. 400+80 mg) i 960 (tabl. 800+160 mg).

Ponadto powyższe produkty lecznicze objęte są refundacją we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji (wskazania wymienione w aneksie 5.2) oraz we wskazaniach pozarejestracyjnych „zakażenia u pacjentów po przeszczepie szpiku – profilaktyka” oraz „zakażenie Pneumocystis jirovecii u pacjentów z niedoborami odporności – profilaktyka”.

W Polsce zarejestrowane są dwa produkty lecznicze zawierające cyklofosfamid: Demacylan i Endoxan. Zgodnie z ChPL Demacylan i ChPL Endoxan cyklofosfamid jest zarejestrowany w następujących wskazaniach:

- przewlekła i ostra białaczka limfocytowa/limfoblastyczna i szpikowa,
- leczenie kondycjonujące, poprzedzające przeszczepienie szpiku kostnego w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej, ostrej i przewlekłej białaczki szpikowej, ciężkiej anemii aplastycznej,
- ziarnica złośliwa (choroba Hodgkina), chłoniak nieziarniczny i szpiczak mnogi,
- rak jajnika i rak piersi,
- leczenie wspomagające raka piersi,
- mięsak Ewinga,
- drobnokomórkowy rak płuc,
- nerwiak niedojrzały (neuroblastoma),
- mięśniakomięsak prążkowany u dzieci,
- kostniakomięsak,
- zagrażające życiu choroby autoimmunologiczne: postępujące postaci nefropatii toczniowej i ziarniniak Wegenera.

Zgodnie z Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2019 r. cyklofosfamid jest refundowany w ramach katalogu chemioterapii oraz w ramach refundacji aptecznej (wyłącznie produkt Endoxan, tabl. drażowane, 50 mg). W ramach listy aptecznej produkt Endoxan refundowany jest we wskazaniach:

- we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji,
- nowotwory złośliwe

oraz we wskazaniach pozarejestracyjnych:

- choroby autoimmunizacyjne; amyloidoza;
- zespół hemofagocytowy; zespół POEMS; małopłytkowość oporna na leczenie kortykosteroidami; anemia hemolityczna oporna na leczenie kortykosteroidami;

- sarkoidoza; śródmiąższowe zapalenie płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL - z wyjątkiem idiopatycznego włóknienia płuc.

Biorąc pod uwagę powyższe wskazania rejestracyjne oraz refundacyjne cyklofosfamidu niniejsze opracowanie dotyczyć będzie wszystkich jednostek chorobowych, w których można zastosować cyklofosfamid i wskazana jest profilaktyka zakażeń z zastosowaniem sulfametoksazolu i trimetoprymu.

Należy zwrócić uwagę, iż w ChPL Demacylan i ChPL Endoxan w sekcji OSTRZEŻENIA wskazano na zwiększone ryzyko wystąpienia immunosupresji, która prowadziła do ciężkich zakażeń, czasem prowadzących do zgonu. Do zakażeń zgłaszanych w związku ze stosowaniem cyklofosfamidu należą zapalenia płuc, a także zakażenia bakteryjne, grzybicze, wirusowe, pierwotniakowe i pasożytnicze. Jak wskazuje ChPL, *w pewnych przypadkach neutropenii wskazane może być zapobieganie zakażeniom (według oceny lekarza prowadzącego).*

## 2. Rekomendacje kliniczne

W dniu 04.10.2019 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji dotyczących wytycznych praktyki klinicznej w ocenianym wskazaniu względem wytycznych uwzględnionych w raporcie BOR.434.26.2016 z 2016 roku (przyjęto datę odcięcia 01.01.2016 r.).

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- polskie:
  - Polskie Towarzystwo Onkologiczne (<https://pto.med.pl/>);
  - Polska Unia Onkologii (<http://www.puo.pl/>);
  - Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (<https://www.ptok.pl/>);
  - Polskie Towarzystwo Naukowe ([www.ptnails.pl](http://www.ptnails.pl/));
- europejskie i/lub międzynarodowe:
  - National Institute for Health and Care Excellence (<https://www.nice.org.uk/guidance>);
  - National Guideline Clearinghouse przy Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) ([www.guideline.gov](http://www.guideline.gov));
  - Scottish Intercollegiate Guidelines Network (<http://www.sign.ac.uk>);
  - Belgian Health Care Knowledge Centre (<https://kce.fgov.be/>);
  - New Zealand Guidelines Group (<http://www.health.govt.nz/>);
  - Tripdatabase (<https://www.tripdatabase.com>);
  - American Society of Clinical Oncology (<https://www.asco.org/>);
  - Radiation Therapy Oncology Group (<https://www.rtog.org/>);
  - National Cancer Institute (<https://www.cancer.gov/>);
  - Eurocare (<http://www.eurocare.it/>);
  - European Network for Information on Cancer (<https://www.encl.eu/>);
  - National Comprehensive Cancer Network (<https://www.nccn.org/>);
  - European Society for Medical Oncology (ESMO) ([www.esmo.org](http://www.esmo.org)).

Korzystano również z wyszukiwarki Google (<https://www.google.com/>) oraz referencji doniesień odnalezionych w ramach wyszukiwania badań pierwotnych, wtórnych oraz wytycznych praktyki klinicznej. W przypadku odnalezienia kilku publikacji wytycznych tej samej organizacji dla tego samego tematu do niniejszego opracowania włączano najnowszą publikację.

W wyniku wyszukiwania wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu: zakażenia u pacjentów leczonych cyklofosfamidem – profilaktyka, odnaleziono 2 rekomendacje kliniczne: NCCN 2019 i ASCO 2018.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 1. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>NCCN 2019</b> amerykańskie Konflikt interesów: deklaracje konfliktu interesów znajdują się na stronie: <a href="https://www.nccn.org/disclosures/PanelDisclosureList.aspx?MeetingId=0&amp;GroupID=584">https://www.nccn.org/disclosures/PanelDisclosureList.aspx?MeetingId=0&amp;GroupID=584</a></p>	<p><b>Wytyczne dotyczą profilaktyki i leczenia infekcji związanych z chorobą nowotworową</b> Zalecenia dotyczące profilaktyki przeciwbakteryjnej, przeciwgrzybiczej i przeciwwirusowej w zależności od ryzyka infekcji (ryzyko definiowane na podstawie m. in. stopnia złośliwości nowotworu, ewentualnej remisji, czasu trwania neutropenii, poprzedniej ekspozycji na chemioterapię oraz intensywności terapii immunosupresyjnej):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ryzyko niskie (pacjenci leczeni standardowymi schematami chemioterapii w przypadku guzów litych, przewidywany czas trwania neutropenii &lt; 7 dni):           <ul style="list-style-type: none"> <li>• profilaktyka przeciwbakteryjna: brak (kategoria rekomendacji: 2A);</li> <li>• profilaktyka przeciwgrzybicza: brak (kategoria rekomendacji: 2A);</li> <li>• profilaktyka przeciwwirusowa: brak poza przypadkami zakażenia wirusem Herpes simplex w historii (kategoria rekomendacji: 2A);</li> </ul> </li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>- ryzyko umiarkowane (pacjenci poddani autologicznemu przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych, chorzy na chłoniaka, szpiczaka mnogiego, przewlekłą białaczkę limfocytową, chorzy leczeni analogami puryn, pacjenci z przewidywanym czasem trwania neutropenii 7-10 dni) oraz ryzyko wysokie (pacjenci poddani allogenicznemu przeszczepieniu komórek krwiotwórczych z uwzględnieniem komórek macierzystych krwi pępowinowej, pacjenci z ostrą białaczką w okresie indukcji i konsolidacji/podtrzymania, terapia alemtuzumabem, chorzy z chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi leczeni wysoką dawką steroidów, przewidywany czas trwania neutropenii &gt; 10 dni):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• profilaktyka przeciwbakteryjna: należy rozważyć zastosowanie fluorochinolonów w trakcie trwania neutropenii (kategoria rekomendacji 2A) – <b>w przypadku pacjentów nietolerujących fluorochinolonów, należy rozważyć TMP-SMX</b> lub doustną cefalosporynę III generacji (kategoria rekomendacji: 2B);</li> <li>• profilaktyka przeciwgrzybicza: należy rozważyć prowadzenie profilaktyki podczas trwania neutropenii oraz w przypadku przewidywania wystąpienia uszkodzenia bariery śluzówkowej, a także należy rozważyć profilaktykę przeciw pneumocystozie płuc (kategoria rekomendacji: 2A);</li> <li>• profilaktyka przeciwwirusowa: zalecana podczas trwania neutropenii i dłużej w zależności od ryzyka (kategoria rekomendacji: 2A).</li> </ul> <p>Substancje zalecane w ramach profilaktyki przeciwgrzybiczej: flukonazol, mikafungin, amfoterycyna B, posakonazol, vorikonazol. Rodzaj zalecanych substancji zależy od choroby nowotworowej i współtowarzyszącego ryzyka.</p> <p>W ramach profilaktyki pneumocystozy płuc u chorych z wysokim ryzykiem wystąpienia tego zakażenia (kategoria rekomendacji 1: chorzy poddani allogenicznemu przeszczepieniu komórek krwiotwórczych, chorzy z ostrą białaczką limfatyczną; kategoria rekomendacji 2A: pacjenci stosujący alemtuzumab/ idelalibę ± rytuksymab/ przewlekle kortykosteroidy/ temozolomid + radioterapię; kategoria rekomendacji 2B: chorzy stosujący analogi puryn lub inne leki hamujące limfocyty T, pacjenci poddani autologicznemu przeszczepieniu komórek krwiotwórczych) <b>zaleca się stosowanie profilaktyki w postaci TMP-SMX (kategoria rekomendacji 1)</b> lub w przypadku jego nietolerancji – atowakwonu, dapsonu, pentamidyny (kategoria 2A).</p> <p>Wytyczne NCCN nie wskazują bezpośrednio <b>cyklofosfamidu</b> jako leku, którego stosowanie wiąże się z koniecznością stosowania profilaktyki zakażeń.</p> <p><u>Kategoria rekomendacji:</u></p> <p>1 – jednogłośnie zalecający interwencję w oparciu o wysokiej jakości dowody  2A – jednogłośnie zalecający interwencję w oparciu o dowody niższej jakości  2B – konsensus zalecający interwencję w oparciu o dowody niższej jakości</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>
<p><b>ASCO/IDSA 2018</b>  amerykańskie  Konflikt interesów:  Panel ekspertów nie ujawnił żadnych relacji stanowiących konflikt w ramach Polityki ASCO.</p>	<p><b>Wytyczne dotyczą profilaktyki przeciwdrobnoustrojowej u dorosłych pacjentów z immunosupresją związaną z występowaniem nowotworu złośliwego</b></p> <p>Wytyczne wskazują, że <b>cyklofosfamid</b> stosowany w dawce <math>\geq 1\text{g/m}^2</math> w leczeniu nowotworów jest czynnikiem zwiększającym ryzyko wystąpienia epizodów gorączki neutropenicznej u pacjentów leczonych z powodu nowotworów złośliwych.</p> <p><u>Profilaktyka przeciwbakteryjna</u></p> <p>Profilaktyka antybiotykowa z wykorzystaniem fluorochinolonu jest rekomendowana w przypadku pacjentów z wysokim ryzykiem gorączki neutropenicznej lub wyczerpującej, przedłużającej się neutropenii (np. pacjenci z ostrą białaczką szpikową/zespołem mielodysplastycznym lub chorzy poddani przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych, którzy stosowali kondycjonujące schematy mieloablacyjne). Rutynowe stosowanie profilaktyki antybiotykowej nie jest zalecane u pacjentów z guzami litymi. (Typ rekomendacji: oparta na dowodach; korzyści przeważają ryzyko; jakość dowodów: wysoka; siła rekomendacji: umiarkowana)</p> <p>(W części wytycznych dotyczącej klinicznej interpretacji zaleceń dotyczących profilaktyki przeciwbakteryjnej wskazano, że fluorochinolony są rekomendowane w porównaniu z <b>TMP-SMX</b>, ponieważ ta klasa leków powoduje mniej zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia.)</p> <p><u>Profilaktyka przeciwgrzybicza</u></p> <p>Profilaktyka przeciwgrzybicza z zastosowaniem doustnego triazolu lub podawanego pozajelitowo leku z grupy echinokandyn jest rekomendowana w przypadku pacjentów z wysokim ryzykiem głębokiej, przewlekłej neutropenii, tj. większości chorych z ostrą białaczką szpikową/zespołem mielodysplastycznym lub chorych leczonych z wykorzystaniem przeszczepienia komórek krwiotwórczych. Rutynowe stosowanie profilaktyki nie jest zalecane u pacjentów z guzami litymi. (Typ rekomendacji: oparta na dowodach; korzyści przeważają ryzyko; jakość dowodów: pośrednia, siła rekomendacji: umiarkowana)</p> <p>Profilaktyka przeciwgrzybicza <b>np. TMP-SMX</b> jest zalecana u pacjentów otrzymujących schematy chemioterapii związane z <math>&gt;3,5\%</math> ryzykiem zachorowania na zapalenie płuc spowodowane <i>Pneumocystis jirovecii</i> (np. terapia zawierająca <math>\geq 20</math> mg ekwiwalentu prednizonu na dobę przez 1 miesiąc lub terapia na bazie analogów purynowych). (Typ rekomendacji: oparta na dowodach; korzyści przeważają ryzyko; jakość dowodów: wysoka; Siła rekomendacji: silna)</p> <p>Alternatywą dla <b>TMP-SMX</b> mogą być: dapson, pentamidyna w aerozolu lub atowakwon. Dotyczy to jednak osób nadwrażliwych na sulfonamidy lub nietolerujących <b>TMP-SMX</b> z innych przyczyn.</p> <p><u>Poziom dowodów i kategorie rekomendacji:</u></p> <p>Typ rekomendacji  Oparta na dowodach      Dowody z opublikowanych badań wystarczające do wydania rekomendacji.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p data-bbox="421 259 592 286">Siła rekomendacji</p> <p data-bbox="435 297 485 324">Silna</p> <p data-bbox="611 297 1358 324">Duża pewność, że rekomendacja odzwierciedla najlepszą praktykę, oparta na:</p> <ul data-bbox="611 327 1441 450" style="list-style-type: none"> <li>- pewnych dowodach prawdziwego efektu leczenia (przewaga korzyści nad ryzykiem);</li> <li>- spójnych wynikach pozbawionych odstępstw lub z nieznaczącymi odstępstwami;</li> <li>- braku lub niewielkich wątpliwościach odnośnie jakości badań;</li> <li>- skali porozumienia panelu ekspertów;</li> <li>- lub jest uwarunkowana innymi specyficznymi okolicznościami.</li> </ul> <p data-bbox="435 456 568 483">Umiarkowana</p> <p data-bbox="611 456 1441 483">Umiarkowana pewność, że rekomendacja odzwierciedla najlepszą praktykę, oparta na:</p> <ul data-bbox="611 486 1441 636" style="list-style-type: none"> <li>- wystarczających dowodach prawdziwego efektu leczenia (przewagi korzyści nad ryzykiem);</li> <li>- spójnych wynikach z nieznaczącymi lub nielicznymi odstępstwami;</li> <li>- nieznaczących lub nielicznych wątpliwościach odnośnie jakości badań;</li> <li>- skali porozumienia panelu ekspertów;</li> <li>- lub jest uwarunkowana innymi specyficznymi okolicznościami.</li> </ul> <p data-bbox="421 642 1385 669"><i>Źródło finansowania: Wszystkie fundusze na administrację projektu zostały zapewnione przez ASCO.</i></p>

Skróty: ASCO – American Society of Clinical Oncology, BEACOPP – bleomycyna, etopozyd, chlorowodorek doksorubicyny, cyklofosfamid, winkrystyna, prokarbazyna, prednizon; IDSA - the Infectious Diseases Society of America, NCCN – National Comprehensive Cancer Network, TMP-SMX (ang. sulfamethoxazole- trimethoprim) sulfametoksazol z trimetoprimem

Żadne z odnalezionych wytycznych nie odnoszą się bezpośrednio do zastosowania kotrymoksazolu w profilaktyce zakażeń podczas leczenia z zastosowaniem cyklofosfamidu.

Zalecenia ASCO/IDSA 2018 wskazują, iż cyklofosfamid stosowany w dawce  $\geq 1\text{g/m}^2$  jest czynnikiem, który należy wziąć pod uwagę przy ocenie ryzyka wystąpienia epizodów gorączki neutropenicznej u pacjentów leczonych z powodu nowotworów złośliwych. W przypadku chorych z wysokim ryzykiem gorączki neutropenicznej lub wyczerpującej, przedłużającej się neutropenii zalecane jest stosowanie profilaktyki przeciwbakteryjnej, w ramach której leki z grupy fluorochinolonów są preferowane względem SMX-TMP, ze względu na lepszy profil bezpieczeństwa fluorochinolonów (SMX-TMP nie jest wskazywany w wytycznych ASCO/IDSA jako terapia rekomendowana). Podobne postępowanie rekomendowane jest przez wytyczne NCCN 2019, z tą różnicą, że SMX-TMP są rekomendowane w przypadku pacjentów nietolerujących fluorochinolonów. Natomiast SMX-TMP jest opcją najbardziej zalecaną w przypadku pacjentów z ryzykiem zachorowania na zapalenie płuc spowodowane *Pneumocystis jirovecii*, na co wskazują obie rekomendacje.

Wytyczne NCCN 2019 nie wskazują bezpośrednio cyklofosfamidu jako leku, którego stosowanie wiąże się z koniecznością stosowania profilaktyki zakażeń. Wskazują jednak, że stosowanie leków hamujących limfocyty T (cyklofosfamid wykazuje takie właściwości) jest związane z wysokim ryzykiem wystąpienia zapalenia płuc spowodowanego *Pneumocystis jirovecii* oraz potrzebą profilaktyki z wykorzystaniem SMX-TMP.

Należy zauważyć, że ChPL produktów zawierających cyklofosfamid zawierają ostrzeżenie o możliwości wystąpienia neutropenii, która w niektórych przypadkach może stać się przyczyną decyzji o wprowadzeniu profilaktyki zakażeń.

### 3. Wskazanie dowodów naukowych

#### 3.1. Zakażenia u pacjentów leczonych cyklofosfamidem – profilaktyka

##### 3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Agencja przeprowadziła aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w ramach raportu nr BOR.434.26.2016 w 2016 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania preparatów zawierających sulfamethoxazolum + trimethoprimum w profilaktyce zakażeń u pacjentów leczonych cyklofosfamidem. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 2 października 2019 r. w bazach medycznych Medline (via PubMed), Embase (via Ovid) i Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 1 stycznia 2016 r.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

**Populacja:** zakażenia u pacjentów leczonych cyklofosfamidem – profilaktyka.

**Interwencja:** sulfametoksazol w skojarzeniu z trimetoprimem (kotrimoksazol).

**Komparator:** dowolny.

**Punkty końcowe:** dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania sulfametoksazolu w skojarzeniu z trimetoprimem w ramach profilaktyki zakażeń u pacjentów leczonych cyklofosfamidem.

**Typ badań:** 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) zgodnie z raportem nr BOR.434.26.2016.

**Inne:** publikacje w języku angielskim i polskim, pełne teksty publikacji.

##### 3.1.2. Opis badań włączonych do analizy

Niniejszy rozdział stanowi aktualizację raportu nr: BOR.434.26.2016 „Sulfamethoxazolum + Trimethoprimum (kotrimoksazol) w wybranych wskazaniach pozarejestrycyjnych. Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego” (data ukończenia listopad 2016).

W wyniku przeprowadzonej aktualizacji wyszukiwania nie odnaleziono żadnych dowodów dotyczących stosowania kotrimoksazolu w ramach profilaktyki zakażeń u pacjentów leczonych cyklofosfamidem.

Z uwagi na brak innych dowodów, analitycy Agencji postanowili przedstawić w celach poglądowych wyniki retrospektywnego badania dotyczącego sposobów postępowania w ramach profilaktyki zakażeń *Pneumocystis jirovecii* (PJP) wśród pacjentów z chorobami reumatycznymi otrzymujących leki immunosupresyjne wysokiego ryzyka (Schmajuk 2018). Jeżeli było to możliwe, ograniczono się do przedstawienia wyników jedynie dla populacji pacjentów otrzymujących cyklofosfamid. Nie prezentowano wyników dla innych leków stosowanych w profilaktyce PJP w powyższym badaniu, gdyż zgodnie z raportem BOR.434.26.2016 dapson, atowkwon i pentamidyna nie stanowią głównego komparatora dla analizowanej terapii. Ponadto najnowsze wytyczne kliniczne nadal zalecają stosowanie tych leków u osób nadwrażliwych na sulfonamidy lub nietolerujących TMP-SMX z innych przyczyn, co wskazuje, że nie są one bezpośrednią alternatywą dla kotrimoksazolu.

##### 3.1.3. Dodatkowe dane dotyczące zastosowania kotrimoksazolu na podstawie badania Schmajuk 2018

Celem badania Schmajuk 2018 było zbadanie różnych sposobów postępowanie w ramach praktyki klinicznej oraz ich skuteczności (częstość występowania PJP) i bezpieczeństwa (częstość występowania działań niepożądanych) w profilaktyce zapalenia płuc wywołanego *Pneumocystis jirovecii* (PJP) u pacjentów z chorobami reumatycznymi stosującymi leki immunosupresyjne wysokiego ryzyka. Najważniejsze dane z badania zestawiono w poniższej tabeli.



Tabela 2. Najważniejsze informacje z badania Schmajuk 2018

Badanie	Metodyka oraz charakterystyka populacji	Interwencja	Wyniki leczenia
<p><b>Schmajuk 2018</b></p> <p><i>Konflikt interesów: autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów.</i></p>	<p><u>Metodyka:</u></p> <p>Obserwacyjne badanie retrospektywne. Dane na temat pacjentów pochodzą z elektronicznej dokumentacji medycznej uniwersyteckiego systemu opieki zdrowotnej – Uniwersytet Stanu Kalifornia (San Francisco).</p> <p><u>Charakterystyka populacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci z odnotowaną co najmniej 1 wizytą w centrum pomiędzy 1 lipca 2012 r. i 30 września 2016 r.</li> <li>pacjenci hospitalizowani co najmniej 2 razy lub pacjenci z odnotowanymi co najmniej 2 wizytami ambulatoryjnymi w odstępie 30 dni z powodu jednej z następujących diagnoz: ziarniakowatość z zapaleniem naczyń, mikroskopowe zapalenie naczyń, zapalenie skórno-mięśniowe, zapalenie wielomięśniowe lub toczeń rumieniowaty układowy;</li> <li>pacjenci przyjmujący <math>\geq 1</math> spośród następujących leków: azatiopryna, cyklofosfamid, metotreksat, mykofenolan mofetylu, rytuksymab, glukokortykosteroidy w dawce odpowiadającej <math>\geq 20</math> mg prednizonu;</li> <li>kryteria wykluczenia: wiek <math>&lt; 18</math> r.ż. lub potwierdzona diagnoza: HIV, AIDS, ciąża, aktywny nowotwór lub przeszczepienie organów w okresie badania;</li> </ul> <p><u>Wielkość populacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>łącznie: 316;</li> <li>pacjenci stosujący cyklofosfamid: 30 (9,4%);</li> </ul> <p><u>Okres obserwacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>u pacjentów otrzymujących profilaktykę PJP średni okres obserwacji wyniósł 26 miesięcy (SD=18,0 miesiąca);</li> <li>u pacjentów bez profilaktyki PJP średni okres obserwacji wyniósł 23 miesiące (SD=14,5 miesiąca);</li> </ul>	<p>Pacjenci przyjmowali co najmniej jeden z następujących immunosupresantów (możliwe było leczenie skojarzone):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>azatiopryna (10,4%);</li> <li>cyklofosfamid (9,5%);</li> <li>metotreksat (14,9%);</li> <li>mykofenolan mofetylu (22,5%);</li> <li>rytuksymab (13,1%);</li> <li>wysoka dawka glukokortykoidów (29,7%).</li> </ul> <p>W profilaktyce PJP stosowano:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>kotrymoksazol (73%) (produkt leczniczy Bactrim),</li> <li>dapson (16%),</li> <li>atowakwon (10%),</li> <li>pentamidyna (1%).</li> </ul> <p>Wśród 316 pacjentów włączonych do badania 124 (39%) otrzymywało profilaktykę PJP.</p> <p>Wśród pacjentów stosujących cyklofosfamid profilaktykę PJP zastosowano u 23 (77%) pacjentów. W publikacji nie podano jakie leki zastosowano w profilaktyce PJP.</p>	<p><u>Skuteczność</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>cyklofosfamid był lekiem, w przypadku którego najczęściej w porównaniu do innych leków włączano profilaktykę PJP (77% chorych). Dodatkowo terapię z zastosowaniem cyklofosfamidu autorzy badania zidentyfikowali jako terapię związaną z wysokim ryzykiem wystąpienia PJP.</li> <li>autorzy badania nie zidentyfikowali jakichkolwiek przypadków zakażenia PJP w ciągu 640 pacjentolat obserwacji (95% CI: 0,0; 9,7).</li> </ul> <p><u>Bezpieczeństwo</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>autorzy badania zidentyfikowali 14 działań niepożądanych w czasie obserwacji wynoszącym 640 pacjentolat, ze współczynnikiem wynoszącym 2,2% na osobę rocznie.</li> <li>działania niepożądane wystąpiły u 12 pacjentów stosujących profilaktykę (9,7%, N=124) oraz u 2 pacjentów z grupy nieotrzymujących profilaktyki PJP (1,0%) – reakcja na antybiotyk podawany prawdopodobnie z innych przyczyn.</li> <li>ryzyko wystąpienia działań niepożądanych u pacjentów stosujących kotrymoksazol wyniosło 3% na osobę rocznie (8 przypadków na 275 osobolat).</li> <li>w czasie stosowania kotrymoksazolu wystąpiły takie działania jak: wysypka, podwyższenie kreatyniny, ostre uszkodzenie nerek oraz małopłytkowość. Połowa działań (4/8) została uznana za ciężkie: podwyższenie kreatyniny, ostre uszkodzenie nerek oraz małopłytkowość.</li> </ul>

Skróty: HIV – (ang. human immunodeficiency virus) ludzki wirus niedoboru odporności, PJP – (Pneumocystosis jirovecii pneumonia) grzybicze zapalenie płuc wywołane *Pneumocystis jirovecii*, SD – odchylenie standardowe

\*za antybiotyki stosowane w profilaktyce uznawano kotrymoksazol, dapson, atowakwon lub pentamidynę podawane  $\geq 30$  dni

### 3.2. Omówienie wyników badań oraz ograniczenia analizy klinicznej

Dotychczas opublikowane zostały 3 raporty Agencji dotyczące oceny zasadności finansowania ze środków publicznych kotrymoksazolu we wskazaniu pozarejestrycyjnym – zakażenia u pacjentów leczonych cyklofosfamidem – profilaktyka: AOTM-RK-434-13/2013, AOTM-RK-434-5/2014, BOR.434.26.2016. W dwóch pierwszych opracowaniach w ramach analizy skuteczności klinicznej odniesiono się do jednego przeglądu systematycznego – Gupta 2008, którego wyniki wskazują na niski odsetek występowania zakażeń oportunistycznych wśród pacjentów z toczeniem układowym leczonych cyklofosfamidem (15,88 na 10 000 pacjentów z toczeniem układowym), jednocześnie pokazując, że profilaktyka zakażeń z użyciem kotrymoksazolu stosowana jest w ok. połowie przypadków. W raporcie nr BOR.434.26.2016 przedstawiono natomiast listę opisów pojedynczych przypadków dotyczących ocenianego wskazania nie prezentując jednak danych dotyczących

skuteczności. W ramach niniejszego opracowania nie odnaleziono dowodów spełniających kryteria włączenia do przeglądu, dodatkowo przedstawiono jednak wyniki retrospektywnego badania obserwacyjnego Schmajuk 2018, w którym analizowano sposoby postępowania w ramach profilaktyki zakażeń PJP w przypadku pacjentów z chorobami reumatycznymi stosującymi leki immunosupresyjne wysokiego ryzyka. Spośród 316 chorych włączonych do badania, 39% otrzymywało profilaktykę PJP. Cyklofosfamid stosowało 30 (9,4%) analizowanych pacjentów, spośród których u 77% zastosowano profilaktykę (nie wskazano stosowanych w profilaktyce leków). W ciągu okresu obserwacji trwającego średnio 2 lata nie odnotowano zachorowania na PJP u żadnego z chorych, niezależnie od profilaktyki.

Ograniczeniem niniejszego oraz poprzednich raportów dla analizowanego zagadnienia jest brak badań wysokiej jakości dotyczących zastosowania terapii skojarzonej sulfametoksazolem w skojarzeniu z trimetoprimem w profilaktyce zakażeń u pacjentów leczonych cyklofosfamidem.

Warto nadmienić, że opinie ekspertów przedstawione w ramach poprzednich raportów Agencji pozytywnie odnoszą się do finansowania kotrimoksazolu w ramach profilaktyki zakażeń podczas stosowania cyklofosfamidu.

## 4. Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

Schmajuk 2018 Schmajuk G. et al., Pneumocystis jirovecii pneumonia (PJP) prophylaxis patterns among patients with rheumatic diseases receiving high-risk immunosuppressant drugs, Seminars in Arthritis and Rheumatism Volume 48, Issue 6, June 2019, Pages 1087-1092

### Rekomendacje kliniczne

ASCO/IDSA 2018 Taplitz R.A. et al., Antimicrobial Prophylaxis for Adult Patients With Cancer-Related Immunosuppression: ASCO and IDSA Clinical Practice Guideline Update, Journal of Clinical Oncology 36: 3043-3054

NCCN 2019 National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology: Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections, Version 1.2019 – October 25, 2018

### Pozostałe publikacje

ChPL Bactrim (syrop 200+40 mg/5 ml) Charakterystyka Produktu Leczniczego Bactrim (syrop 200+40 mg/5 ml)  
Źródło: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=867>

ChPL Biseptol (zawiesina doustna 200+40 mg/5 ml) Charakterystyka Produktu Leczniczego Biseptol (zawiesina doustna 200+40 mg/5 ml)  
Źródło: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=1082>

ChPL Biseptol 120, 480 i 960 Charakterystyka Produktu Leczniczego Biseptol 120, 480 i 960  
Źródło: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=1083>

ChPL Demacylan Charakterystyka Produktu Leczniczego Demacylan  
Źródło: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=33054>

ChPL Endoxan (tabletki) Charakterystyka Produktu Leczniczego Endoxan  
Źródło: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=2214>

ChPL Endoxan (proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) Charakterystyka Produktu Leczniczego Endoxan  
Źródło: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=2215>

## 5. Załączniki

### 5.1. Wykaz leków zawierających oceniane substancje czynne, finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania

Tabela 3. Produkty lecznicze zawierające oceniane substancje czynne, refundowane w ocenianym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
<b>100.2, Sulfametoksazol w połączeniu z trimetoprymem do stosowania doustnego - postacię płynne</b>								
Bactrim, syrop, 200+40 mg/5 ml	1 but.po 100 ml	05909990312610	8,85	9,29	12,58	12,58	50%	6,29
Biseptol, zawiesina doustna, 200+40 mg/5 ml	1 but.po 100 ml	05909990117819	8,92	9,37	12,66	12,58	50%	6,37
<b>100.1, Sulfametoksazol w połączeniu z trimetoprymem do stosowania doustnego - postacię stałe</b>								
Biseptol 120, tabl., 100+20 mg	20 szt. (1 blist.po 20 szt.)	05909990117529	8,52	8,95	10,74	5,75	50%	7,87
Biseptol 480, tabl., 400+80 mg	20 szt. (1 blist.po 20 szt.)	05909990117611	17,06	17,91	22,99	22,99	50%	11,50
Biseptol 960, tabl., 800+160 mg	10 szt. (1 blist.po 10 szt.)	05909990117710	17,17	18,03	23,11	22,99	50%	11,62

Skróty: UCZ – urzędowa cena zbytu, CHB – cena hurtowa brutto, CD – cena detaliczna, WLF – wysokość limitu finansowania, PO – poziom odpłatności, WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

### 5.2. Wskazania rejestracyjne leków zawierających oceniane substancje czynne, finansowanych ze środków publicznych

Do wskazań rejestracyjnych leków zawierających oceniane substancje czynne, finansowanych ze środków publicznych należą:

- w przypadku produktu Bactrim (syrop):
  - zakażenie dróg oddechowych - w przypadku zaostrzenia przewlekłego zapalenia oskrzeli;
  - zapalenie ucha środkowego;
  - zakażenie przewodu pokarmowego, w tym dur brzuszny i biegunki podróżnych;
  - leczenie i profilaktyka (pierwotna i wtórna) zapalenia płuc wywołanego przez *Pneumocystis jirovecii* u dorosłych i dzieci, w szczególności u osób z ciężkimi zaburzeniami odporności;
  - zakażenie układu moczowego i wrzód miękkiej;
- w przypadku produktu Biseptol (zawiesina doustna):
  - zakażenia dróg oddechowych – nagłe zaostrzenie przewlekłego zapalenia oskrzeli, jeśli są powody przemawiające za zastosowaniem sulfametoksazolu i trimetoprimu zamiast jednoskładnikowego antybiotyku;
  - zapalenie zatok, ostre zapalenie ucha środkowego – wyłącznie po badaniu bakteriologicznym;
  - ostre i przewlekłe zakażenia układu moczowego i gruczołu krokowego;
  - zakażenia przenoszone drogą płciową: wrzód miękkiej;
  - zakażenie przewodu pokarmowego: dur brzuszny i paradury, czerwonka bakteryjna, cholera (jako leczenie wspomagające obok uzupełniania płynów i elektrolitów), biegunka podróżnych wywołana przez enterotoksyczne szczepy *E.coli*;
  - inne zakażenia bakteryjne (leczenie możliwe w połączeniu z innymi antybiotykami), na przykład nokardioza;

- w przypadku produktu Biseptol (tabletki):
  - zakażenia dróg moczowych powodowane przez wrażliwe szczepy *E.coli*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis* i *Proteus vulgaris*;
  - ostre zapalenie ucha środkowego, powodowane przez wrażliwe szczepy *Str. pneumoniae* i *H. influenzae*, jeśli w opinii lekarza stosowanie kotrimoksazolu 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 jirovecii* i zapobieganie zakażeniom tym drobnoustrojem u pacjentów ze zmniejszoną odpornością (np. AIDS);
  - biegunka podróźnych u dorosłych wywołana przez enteropatogenne szczepy *E. coli*.

### 5.3. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 4. Strategia wyszukiwania w bazie MEDLINE (data ostatniego wyszukiwania: 02.10.2019 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	trimethoprim, sulfamethoxazolium drug combination[MeSH Terms]	8347
2	co-trimoxazole	9859
3	cotrimoxazole	10167
4	trimethoprim	21583
5	sulfamethoxazole	18946
6	(trimethoprim) AND sulfamethoxazole	16216
7	(((((trimethoprim) AND sulfamethoxazole)) OR cotrimoxazole) OR co-trimoxazole) OR trimethoprim, sulfamethoxazolium drug combination[MeSH Terms]	20141
8	cyclophosphamide	72169
9	(((((trimethoprim) AND sulfamethoxazole)) OR cotrimoxazole) OR co-trimoxazole) OR trimethoprim, sulfamethoxazolium drug combination[MeSH Terms]) AND cyclophosphamide	208
10	(((((trimethoprim) AND sulfamethoxazole)) OR cotrimoxazole) OR co-trimoxazole) OR trimethoprim, sulfamethoxazolium drug combination[MeSH Terms]) AND cyclophosphamide Filters: Publication date from 2016/09/01	11

Tabela 5. Strategia wyszukiwania w bazie EMBASE (data ostatniego wyszukiwania: 02.10.2019 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	cotrimoxazole/	77498
2	cotrimoxazole.ab,kw,ti.	4466
3	co-trimoxazole.ab,kw,ti.	3758
4	trimethoprim.ab,kw,ti.	19855
5	sulfamethoxazole.ab,kw,ti.	15160
6	4 and 5	12433
7	1 or 2 or 3 or 6	81717
8	cyclophosphamide/	208798
9	cyclophosphamide.ab,kw,ti.	71680
10	8 or 9	216009
11	7 and 10	4117
12	limit 11 to embase	3936
13	limit 12 to yr="2016 -Current"	388
14	limit 13 to (full text and human)	277

**Tabela 6. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 02.10.2019 r.)**

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	MeSH descriptor: [Trimethoprim, Sulfamethoxazole Drug Combination] explode all trees	783
2	(cotrimoxazole):ti,ab,kw	1260
3	(co-trimoxazole):ti,ab,kw	460
4	(co-trimoxazole):ti,ab,kw	1929
5	(sulfamethoxazole):ti,ab,kw	1592
6	#4 and #5	1534
7	#1 or #2 or #3 or #6	2247
8	MeSH descriptor: [Cyclophosphamide] explode all trees	5113
9	MeSH descriptor: [Cyclophosphamide] explode all trees	11626
10	#8 or #9	11994
11	#7 and #10 with Cochrane Library publication date from Sep 2016 to present	18