



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 342/2019 z dnia 21 października 2019 roku

w sprawie substancji czynnych sulfamethoxazolum + trimethoprimum we wskazaniu pozarejestacyjnym: zakażenia u pacjentów leczonych cyklofosfamidem - profilaktyka

Rada Przejrzystości uważa za zasadną kontynuację refundacji leków zawierających substancje czynne sulfamethoxazolum + trimethoprimum we wskazaniu pozarejestacyjnym: zakażenia u pacjentów leczonych cyklofosfamidem - profilaktyka.

Uzasadnienie

Rada Przejrzystości wydała pozytywną opinię w odniesieniu do Sulfamethoxazolum + Trimethoprimum (SMX + TMP) w podanym wskazaniu w 2016 r. Podkreślono wówczas, że wieloletnie doświadczenie kliniczne oraz nieliczne dane z piśmiennictwa (Gupta 2008) wskazują na skuteczność tej substancji czynnej w profilaktyce zakażeń u pacjentów leczonych cyklofosfamidem. Zaznaczono, że stosowanie SMX + TMP w profilaktyce zakażeń jest obowiązującym standardem klinicznym w leczeniu cyklofosfamidem pacjentów tzw. podwyższonego ryzyka. Również eksperci krajowi uznali, że SMX + TMP jest najbardziej rekomendowanym chemioterapeutykiem 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.

W wyniku aktualizacji przeglądu systematycznego nie odnaleziono nowych dowodów naukowych dotyczących kotrymoksazolu (tj. SMX + TMP) w ramach profilaktyki zakażeń u pacjentów leczonych cyklofosfamidem. Odnaleziono natomiast badanie Schmajuk 2018 odnoszące się do sposobów postępowania w ramach profilaktyki zakażeń Pneumocystis jirovecii (PJP) wśród pacjentów z chorobami reumatycznymi otrzymujących leki immunosupresyjne wysokiego ryzyka. Wśród 316 pacjentów włączonych do badania 124 (39%) otrzymywało profilaktykę PJP. Pacjenci stosujący cyklofosfamid, co autorzy badania zidentyfikowali jako związane z wysokim ryzykiem wystąpienia PJP, stanowili 9,4% populacji. Wśród pacjentów stosujących cyklofosfamid (30) profilaktykę PJP zastosowano u 23 (77%). W publikacji nie podano, jakie leki zastosowano



w tej grupie, ale w ogólnej populacji stosowano przede wszystkim kotrymoksazol (73%). Autorzy badania nie zidentyfikowali jakichkolwiek przypadków zakażenia PJP w ciągu 640 pacjentolat obserwacji. Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych u pacjentów stosujących kotrymoksazol wyniosło zaś 3% na osobę rocznie (8 przypadków na 275 osobolat). Połowa działań (4/8) została uznana za ciężkie.

Dodatkowo, odnaleziono dwie nowe rekomendacje praktyki klinicznej. Wytyczne 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. Z kolei profilaktyka przeciwgrzybicza, przede wszystkim SMX + TMP, jest zalecana u pacjentów otrzymujących schematy chemioterapii związane z $>3,5\%$ ryzykiem zachorowania na zapalenie płuc spowodowane PJP. Natomiast wytyczne NCCN 2019 wskazują, że w trakcie trwania neutropenii należy rozważyć zastosowanie fluorochinolonów, a w razie ich nietolerancji – SMX + TMP (lub cefalosporynę). Wytyczne te nie wymieniają 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 PJP oraz potrzebą profilaktyki z wykorzystaniem SMX-TMP. Należy w związku z tym zauważyć, że ChPL produktów zawierających cyklofosfamid zawierają ostrzeżenie o wysokim ryzyku wystąpienia neutropenii i konieczności wprowadzeniu w takim przypadku profilaktyki zakażeń.

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 40 ustawy z 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.).

Wykorzystane źródła danych:

1. 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 „Sulfamethoxazolium + Trimethoprimum we wskazaniu: zakażenia u pacjentów leczonych cyklofosfamidem – profilaktyka”. Data ukończenia: 16 października 2019 r.