



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: OT.4321.43.2019
Raport nr: OT.4221.40.2022

Data ukończenia: 14 września 2022 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Spis treści

1. Przedmiot i historia zlecenia	4
2. Rekomendacje kliniczne	5
3. Wskazanie dowodów naukowych	7
3.1. Zakażenia u pacjentów leczonych cyklofosfamidem – profilaktyka	7
3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych.....	7
3.1.2. Opis badań włączonych do analizy.....	7
3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu.....	7
3.2. Podsumowanie.....	8
4. Źródła.....	10
5. Załączniki.....	11
5.1. Wykaz leków zawierających oceniane substancje czynne, finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania	11
5.2. Wskazania rejestracyjne leków zawierających oceniane substancje czynne, finansowanych ze środków publicznych	11
5.3. Strategia wyszukiwania publikacji	12

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 2022 r., poz. 463 z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do raportu nr OT.4321.43.2019, na podstawie którego została wydana Opinia Rady Przejrzystości nr 342/2019 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.

Warto zauważyć, iż połączenie substancji sulfamethoxazolum + trimethoprimum nazywane jest cotrimoxazolum, a więc z uwagi na fakt, iż kotrymoksazol to nazwa leku złożonego z sulfametoksazolu oraz trimetoprimu, nazwa kotrymoksazol będzie również zamiennie używana w niniejszym raporcie.

Zgodnie z Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2022 r. we wskazaniu pozarejestryjnym "zakażenia u pacjentów leczonych cyklofosfamidem – profilaktyka" refundowane są obecnie następujące produkty lecznicze zawierające sulfametoksazol i trimetoprym:

- Bactrim (syrop 200+40 mg/5 ml);
- Biseptol (zawiesina doustna 200+40 mg/5 ml);
- Biseptol 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 rozdz. 5.2) oraz w następujących wskazaniach pozarejestryjnych:

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

W Polsce zarejestrowany jest jeden produkt leczniczy zawierający cyklofosfamid: Endoxan (tabl. drażowane, 50 mg). Zgodnie z Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2022 r. cyklofosfamid jest refundowany w ramach katalogu chemioterapii oraz w ramach refundacji aptecznej. W ramach listy aptecznej produkt Endoxan refundowany jest we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji oraz w następujących wskazaniach pozarejestryjnych:

- 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 trimetoprimu.

Należy zwrócić uwagę, iż w ChPL Endoxan w sekcji „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania” 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 24.08.2022 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji dotyczących wytycznych praktyki klinicznej w ocenianym wskazaniu względem wytycznych uwzględnionych w raporcie OT.4321.43.2019 z 2019 roku (przyjęto datę odcięcia 01.01.2019 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);
- europejskie i/lub międzynarodowe:
 - National Institute for Health and Care Excellence (<https://www.nice.org.uk/guidance>);
 - 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).

Korzystano również z wyszukiwarki Google (<https://www.google.com/>) przy użyciu słów kluczowych: *guideline, sulfamethoxazole, trimethoprim, cyclophosphamide*.

W wyniku wyszukiwania wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu: zakażenia u pacjentów leczonych cyklofosfamidem – profilaktyka, odnaleziono jedną rekomendację kliniczną: PTOK 2020.

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>PTOK 2020 Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej Polska</p>	<p>Wytyczne dotyczące leczenia wspomagającego, profilaktyki i leczenia zakażeń</p> <p>U chorych leczonych z powodu nowotworów złośliwych obserwuje się zwiększone ryzyko wystąpienia zakażeń. Zmniejszenie odporności związane z leczeniem przeciwnowotworowym i sama choroba nowotworowa wpływają na nasilenie objawów infekcji i zwiększenie ryzyka wystąpienia powikłań. Przebieg zakażenia w tej grupie chorych bywa nieprzewidywalny i ogranicza możliwość skutecznego leczenia onkologicznego, a w skrajnych przypadkach prowadzi do ciężkich powikłań lub zgonu. Racjonalna profilaktyka, diagnostyka i leczenie zakażeń występujących u chorych na nowotwory złośliwe mogą w istotnym stopniu poprawić ich rokowanie.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Profilaktyka zakażeń bakteryjnych: <p>Wskazania do zastosowania profilaktyki zakażeń bakteryjnych zależą od oceny ryzyka wystąpienia infekcji. U większości chorych otrzymujących chemioterapię z powodu nowotworów narządowych nie ma wskazań do rutynowego stosowania profilaktyki przeciwbakteryjnej (I, A). Podczas wystąpienia bezobjawowej neutropenii w trakcie leczenia przeciwnowotworowego zastosowanie profilaktyki przeciwbakteryjnej można rozważyć u chorych (IV, A):</p> <ul style="list-style-type: none"> — poddanych przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych; — otrzymujących alemtuzumab; — otrzymujących analogi puryn;

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>— z rozpoznaniem ostrej białaczki limfoblastycznej;</p> <p>— z neutropenią co najmniej 3. Stopnia według skali CTCAE (ang. Common Terminology Criteria for Adverse Events) trwającą powyżej 7 dni;</p> <p>— leczonych z powodu chłoniaka, szpiczaka mnogiego lub przewlekłej białaczki limfatycznej (ze względu na heterogenny przebieg choroby wskazania powinny być rozważane indywidualnie) (IV, C).</p> <p>U chorych kwalifikowanych do profilaktyki zakażeń bakteryjnych rekomenduje się zastosowanie fluorochinolonów (preferowane jest podanie lewofloksacyny) (I, B). W przypadku przeciwwskazań lub złej tolerancji fluorochinolonów można stosować trimetoprim/sulfametoksazol lub doustnie cefalosporynę III generacji.</p> <p>U chorych poddanych allogenicznemu przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych (allo-HSCT, allogenic hematopoietic stem cell transplantation) i przyjmujących długotrwale duże dawki glikokortykosteroidów (> 20 mg prednizonu dziennie) w przebiegu choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (GVHD, graft-versus-host disease) można stosować intensywniejszą profilaktykę przeciwbakteryjną ze skojarzeniem kilku antybiotyków (np. penicyliny wraz z trimetoprimem/sulfametoksazolem) (IV, B).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Profilaktyka zapalenia płuc spowodowanego przez <i>Pneumocystis jiroveci</i>: <p>Lekiem z wyboru w terapii i profilaktyce zakażeń wywołanych przez <i>Pneumocystis jiroveci</i> jest trimetoprim/sulfametoksazol.</p> <p><i>Jakość naukowych dowodów:</i></p> <p><i>I — Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją;</i></p> <p><i>II — Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru);</i></p> <p><i>III — Dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych;</i></p> <p><i>IV — Dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w klinicznej praktyce i/lub opiniach ekspertów;</i></p> <p><i>Kategorie rekomendacji:</i></p> <p><i>A — Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce;</i></p> <p><i>B — Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce;</i></p> <p><i>C — Wskazania określone indywidualnie;</i></p>

Warto zauważyć, iż w ramach poprzedniego opracowania (OT.4321.43.2019) odnaleziono dwa dokumenty odnoszące się do zastosowania trimetoprimu / sulfametoksazolu w profilaktyce zakażeń podczas leczenia z zastosowaniem cyklofosfamidu – ASCO/IDSA 2018 oraz NCCN 2019.

Odnaleziona rekomendacja Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej z 2020 r. bezpośrednio odnosi się do zastosowania skojarzonej terapii trimetoprim + sulfametoksazol. Terapia wskazywana jest w profilaktyce zakażeń bakteryjnych w przypadku przeciwwskazań lub złej tolerancji fluorochinolonów, na równi z postacią doustną cefalosporyny III generacji. Ponadto u pacjentów poddanych allogenicznemu przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych i przyjmujących długotrwale duże dawki glikokortykosteroidów w przebiegu choroby GVHD wskazuje się na profilaktykę przeciwbakteryjną ze skojarzeniem kilku antybiotyków, w tym penicyliny wraz z trimetoprimem + sulfametoksazolem. Niniejsza terapię wskazują się dodatkowo w profilaktyce zakażeń wywołanych przez *Pneumocystis jiroveci*.

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 OT.4321.43.2019 z 2019 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 10 sierpnia 2022 r. w bazach medycznych Medline (via PubMed), Embase (via Ovid) i Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 1 stycznia 2019 r.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

Populacja: zakażenia u pacjentów leczonych cyklofosfamidem – profilaktyka.

Interwencja: sulfametoksazol w skojarzeniu z trimetoprimem (kotrymoksazol).

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 OT.4321.43.2019.

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

3.1.2. Opis badań włączonych do analizy

W wyniku przeprowadzonej aktualizacji wyszukiwania odnaleziono jedynie 3 abstrakty konferencyjne badań retrospektywnych, odnoszące się do stosowania kotrymoksazolu w ramach profilaktyki zakażeń u pacjentów leczonych cyklofosfamidem – Berry 2019, Thomas 2019, Chalkia 2019.

Ze względu na brak innych dowodów zdecydowano się skrótkowo opisać publikacje Thomas 2019 i Chalkia 2019 (patrz rozdz. niżej).

Z kolei w publikacji Berry 2019 scharakteryzowano cztery przypadki zaostrzenia objawów tocznia rumieniowatego układowego (SLE) wywołanego skojarzonym leczeniem SMX-TMP. Ze względu na brak jednoznacznej informacji, czy u pacjentów tych stosowany był cyklofosfamid, odstąpiono od przedstawienia publikacji w niniejszym raporcie.

3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

Chalkia 2019

Retrospektywne, opisowe badanie charakteryzujące częstość występowania, czas, rodzaj i czynniki ryzyka poważnych zakażeń w zapaleniu naczyń związanych z ANCA z zajęciem nerek oraz porównanie częstości występowania profilaktyki za pomocą sulfametoksazolu skojarzonego z trimetoprimem u pacjentów z AAV, z brakiem stosowania profilaktyki.

Kontekst: Infekcje są jednym z najczęściej spotykanych problemów u pacjentów z zapaleniem naczyń związanym z ANCA (AAV) i znacząco wpływają na śmiertelność.

Metodyka: Przegląd kart 21 pacjentów z AAV i zajęciem nerek zdiagnozowanym w ciągu ostatnich pięciu lat w ośrodku trzeciego stopnia. Odnotowywano dane dotyczące wieku, płci, choroby i charakterystyki leczenia oraz rodzaju poważnych infekcji. Poważne infekcje zdefiniowano jako epizody zakaźne wymagające hospitalizacji.

Wyniki: Spośród 21 pacjentów średni wiek rozpoznania wynosił 71,6 lat, a 43% stanowiły kobiety. W sumie 17 ciężkich zakażeń zidentyfikowano u 11 pacjentów w okresie obserwacji o medianie 2,6 roku. Najczęstszymi rodzajami infekcji były zapalenie płuc (47%) i infekcje dróg moczowych (18%). Ponad połowę zakażeń (65%)

odnotowano podczas leczenia indukcyjnego (rytuksymab (RTX), cyklofosfamid (CYC) lub leczenia skojarzonego (CYC+RTX), a pozostałe (35%) podczas leczenia podtrzymującego (RTX lub mykofenolan mofetylu (MMF)). Większość pacjentów (76%, 16/21) otrzymywała profilaktycznie sulfametoksazol skojarzony z trimetoprymem. Wśród osób, u których rozwinęła się poważna infekcja (11/21) leczenie indukcyjne kombinacją CYC+RTX (36% vs 0%, p=0,03), hemodializa/wymiana osocza (63% vs 40%, p=0,3) i zajęcie płuc (82% vs 70%, p=0,5) były częstsze. Dodatkowo w tej grupie chorych mniejszy odsetek pacjentów otrzymywał leczenie indukcyjne RTX (9% vs 50%, p=0,04) oraz profilaktykę sulfametoksazolu skojarzonego z trimetoprymem (45% vs 100%, p=0,01). Ostatecznie jeden pacjent zmarł z powodu sepsy Gram-ujemnej.

Wnioski: Co drugi pacjent z AAV i zajęciem nerek doświadczył podczas obserwacji co najmniej jednego poważnego zakażenia, z częstszymi zakażeniami dróg oddechowych i dróg moczowych. Częstość występowania poważnych zakażeń jest szczególnie wysoka w ciągu pierwszych sześciu miesięcy, a skojarzone leczenie indukcyjne (CYC+RTX) i niepowodzenie profilaktyki z użyciem trimetoprymu i sulfametoksazolu były identyfikowane jako czynniki ryzyka rozwoju zakażeń.

Thomas 2019

Celem było przedstawienie charakterystyki pacjentów z AAV (ang. ANCA-associated vasculitides), czyli pierwotnego systemowego zapalenia naczyń związanych z przeciwciałami przeciwcytoplazmatycznymi ANCA (ang. antineutrophil cytoplasmic antibody) i przedstawienie ryzyka zakażeń oraz ścieżki profilaktyki kotrimoksazolem (SMX-TMP).

Wyniki: Najczęstsze infekcje dotyczyły nerek (71%), płuc (68%), układu nerwowego (20%), skóry (18%) oraz błon śluzowych/oczu (14%). Wymiana osocza i/lub hemodializa (44% vs 12%, p=0,01), wiek >60 lat (62% vs 35%) i leczenie kombinacją cyklofosfamid (CYC)/rytuksymab (RTX) (38% vs 3%, p=0,001) były częstsze wśród osób, u których rozwinęła się poważna infekcja. Profilaktykę kotrimoksazolem zastosowano u 70% pacjentów leczonych CYC i/lub RTX (n=46). Pacjenci z jednoczesnym zajęciem płuc i nerek częściej otrzymywali profilaktykę (82% vs 58%, p=0,08).

Wnioski: Autorzy podsumowują, że pacjenci ze jednoczesnym zajęciem płuc i nerek mieli ~6 razy większe ryzyko rozwoju poważnych infekcji i częściej otrzymywali odpowiednią profilaktykę kotrimoksazolem.

3.2. Podsumowanie

Dotychczas opublikowane zostały 4 raporty Agencji dotyczące oceny zasadności finansowania ze środków publicznych kotrimoksazolu (sulfametoksazolu skojarzonego z trimetoprymem) we wskazaniu pozarejestacyjnym – zakażenia u pacjentów leczonych cyklofosfamidem – profilaktyka: AOTM-RK-434-13/2013, AOTM-RK-434-5/2014, BOR.434.26.2016 oraz OT.4321.43.2019.

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 kotrimoksazolu 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 opracowania OT.4321.43.2019 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.

W ramach niniejszego opracowania opisano dwa abstrakty konferencyjne Thomas 2019 i Chalkia 2019. Autorzy publikacji przedstawiają częstość i rodzaj zakażeń występujących u pacjentów z pierwotnym systemowym zapaleniem naczyń związanych z ANCA (AVV). Autorzy zauważają, iż poważne infekcje występują częściej u chorych leczonych cyklofosfamidem w monoterapii lub w skojarzeniu z rytuksymabem. U większości pacjentów ($\geq 70\%$) zastosowana była profilaktyka z zastosowaniem sulfametoksazolu w połączeniu z trimetoprymem. Dodatkowo odnotowano, że poważne infekcje występowały rzadziej u pacjentów poddanych profilaktyce sulfametoksazolu i trimetoprymu.

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

Warto nadmienić, że opinie ekspertów przedstawione w ramach poprzednich raportów Agencji pozytywnie odnosiły się do finansowania kotrymoksazolu (sulfametoksazolu skojarzonego z trimetoprymem) w ramach profilaktyki zakażeń podczas stosowania cyklofosfamidu.

4. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Berry 2019** Berry, J. T.; Kneeland, R. E.; Martini, R.; Brandwein, S. R.; Starosta, M. 77 Sulfamethoxazole and Trimethoprim Causes True Lupus Exacerbations Rather than Drug Reaction. In *Abstracts*; Lupus Foundation of America, 2019; Vol. 6
- Chalkia 2019** Chalkia A.; Thomas K.; Kapota A.; Damianaki A.A.; Kouki P.; Vassilopoulos D.; Petras D.I. Incidence and risk factors of serious infections in anca-associated vasculitis with renal involvement. *Journal of the American Society of Nephrology - Volume 30, Issue 0*, pp. 1136-1137
- Thomas 2019** Thomas, K.; Argyriou, E.; Kapsala, N.; Panagiotopoulos, A.; Chalkia, A.; Hadziyannis, E.; Boki, K.; Katsimbri, P.; Boumpas, D. T.; Giannou, P.; Petras, D.; Vassilopoulos, D. Serious Infections in ANCA-Associated Vasculitides in the Biologic Era: Real-Life Data from a Multicenter Cohort of 162 Patients. *Arthritis Res. Ther.* **2021**, *23* (1), 90. <https://doi.org/10.1186/s13075-021-02452-8>.

Rekomendacje kliniczne

- PTOK 2020** Potemski, P.; Krzakowski, M.; Czyżykowski, R.; Płużański, A.; Kopernika W Łodzi, M.; Nowotworów, K. C.; Medyczny, U. Leczenie Wspomagające Profilaktyka i Leczenie Zakażeń. <https://doi.org/10.5603/OCP.2020.0010>.

Pozostałe publikacje

- OT.4321.43.2019** Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Sulfamethoxazolum + Trimethoprimum we wskazaniu: zakażenia u pacjentów leczonych cyklofosfamidem – profilaktyka. Opracowanie Agencji nr OT.4321.43.2019.

5. Załączniki

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

Tabela 2. 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]
100.2, Sulfametoksazol w połączeniu z trimetoprymem do stosowania doustnego – postacie płynne								
Bactrim, syrop, 200+40 mg/5 ml	1 but.po 100 ml	05909990312610	8,81	9,25	12,51	12,51	50%	6,26
Biseptol, zawiesina doustna, 200+40 mg/5 ml	1 but.po 100 ml	05909990117819	8,92	9,37	12,64	12,51	50%	6,39
100.1, Sulfametoksazol w połączeniu z trimetoprymem do stosowania doustnego – postacie stałe								
Biseptol 120, tabl., 100+20 mg	20 szt. (1 blist.po 20 szt.)	05909990117529	8,51	8,94	10,73	5,75	50%	7,86
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

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, gdy istnieją powody przemawiające za przewagą zastosowania ko-trimoksazolu nad leczeniem pojedynczym antybiotykiem;
 - zapalenie ucha środkowego, gdy istnieją powody przemawiające za przewagą zastosowania ko-trimoksazolu nad leczeniem pojedynczym antybiotykiem;
 - leczenie i profilaktyka (pierwotna i wtórna) zapalenia płuc wywołanego przez *Pneumocystis carinii* u dorosłych i dzieci;
 - zakażenie układu moczowego i wrzód miękkiej;
 - zakażenie przewodu pokarmowego, w tym dur brzuszny i biegunki podróżnych.
- 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;
 - zakażenia 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):
 - Produkt przeznaczony do stosowania u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku powyżej 6 lat.
 - produkt 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 jirovecii* i zapobieganie zakażeniom tym drobnoustrojem u pacjentów ze zmniejszoną odpornością (np. AIDS);
 - biegunka podróży u dorosłych wywołana przez enteropatogenne szczepy *E. coli*.

5.3. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 3. Strategia wyszukiwania w bazie MEDLINE (data ostatniego wyszukiwania: 02.10.2019 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	trimethoprim, sulfametoxazolum drug combination[MeSH Terms]	7 334
2	co-trimoxazole	3 053
3	cotrimoxazole	6 400
4	trimethoprim	18 877
5	sulfamethoxazole	15 020
6	(trimethoprim) AND sulfamethoxazole	11 795
7	(((((trimethoprim) AND sulfamethoxazole)) OR cotrimoxazole) OR co-trimoxazole) OR trimethoprim, sulfametoxazolum drug combination[MeSH Terms]	29 968
8	cyclophosphamide [MeSH Terms]	56 333
9	cyclophosphamide	52 887
10	cyclophosphamide [MeSH Terms] OR cyclophosphamide	78 620
11	((trimethoprim, sulfamethoxazole drug combination [MeSH Terms] OR co-trimoxazole OR cotrimoxazole OR trimethoprim OR sulfamethoxazole OR trimethoprim) AND sulfamethoxazole) AND (cyclophosphamide [MeSH Terms] OR cyclophosphamide)	239
12	((trimethoprim, sulfamethoxazole drug combination [MeSH Terms] OR co-trimoxazole OR cotrimoxazole OR trimethoprim OR sulfamethoxazole OR trimethoprim) AND sulfamethoxazole) AND (cyclophosphamide [MeSH Terms] OR cyclophosphamide) AND (2019:2022[pdat])	21

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

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp cotrimoxazole/	89 309
2	co-trimoxazole.ti,ab.	4 129
3	cotrimoxazole.ti,ab.	5 016
4	trimethoprim.ti,ab.	23 309
5	sulfamethoxazole.ti,ab.	18 698
6	(trimethoprim and sulfamethoxazole).ti,ab.	15 009
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	103 478

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
8	exp cyclophosphamide/	236 147
9	cyclophosphamide.ti,ab.	83 389
10	8 or 9	244 358
11	7 and 10	4 678
12	limit 11 to yr="2019 – 2022"	650

Tabela 5. 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]	856
2	co-trimoxazole:ti,ab	483
3	cotrimoxazole:ti,ab	906
4	trimethoprim:ti,ab	1 514
5	sulfamethoxazole:ti,ab	1 057
6	(trimethoprim AND sulfamethoxazole):ti,ab	1 017
7	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6	2 356
8	MeSH descriptor: [Cyclophosphamide]	5 690
9	cyclophosphamide:ti,ab	10 612
10	#8 or #9	12 518
11	#7 and #10 with Cochrane Library publication date from Sep 2019 to present	29