



## Rekomendacja nr 55/2013

z dnia 20 maja 2013 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych

**w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację  
produktu leczniczego Sulfadiazin (sulfadiazinum), tabletki á 500 mg,  
we wskazaniu toksoplazmoza**

**Prezes Agencji rekomenduje** wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Sulfadiazin (sulfadiazyna), tabletki á 500 mg, we wskazaniu toksoplazmoza.

### Uzasadnienie rekomendacji

**Prezes Agencji**, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości<sup>1</sup>, uważa, że sulfadiazyna w skojarzeniu z pirymetaminą jest skuteczna w leczeniu zarówno wrodzonej toksoplazmozy, jak i toksoplazmozy nabytej o ciężkim przebiegu, np. u pacjentów z obniżoną odpornością (AIDS, immunosupresja, przewlekła kortykoterapia, wrodzone lub nabyte upośledzenie odporności), co potwierdzają dostępne dowody naukowe.

Ekspert kliniczny podkreśla, że skojarzone leczenie sulfadiazyną z pirymetaminą jest aktualnie jedyną formą skutecznej terapii w przedmiotowym wskazaniu. Światowe wytyczne kliniczne rekomendują terapię ciężarnych antyfoliantami (pirymetamina i sulfadiazyna) przez cały okres ciąży, pod ścisłym nadzorem specjalisty, gdyż jedynie taki schemat leczenia zmniejsza znacząco liczbę ciężkich uszkodzeń płodu wywołanych przez *Toxoplasma gondii*.

Mając na uwadze powyższe oraz konsekwencje niepodjęcia leczenia toksoplazmozy w postaci obniżenia sprawności życiowej i możliwości aktywnego funkcjonowania w społeczeństwie, a w skrajnych przypadkach nawet obumarcia płodu, zasadne jest finansowanie technologii ze środków publicznych.

### Przedmiot wniosku

Produkt leczniczy Sulfadiazin nie posiada ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terytorium Polski, może być jednak sprowadzany z zagranicy, jeżeli jego zastosowanie jest niezbędne dla ratowania życia lub zdrowia pacjenta, na warunkach i w trybie określonym w art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne, tj. na podstawie zapotrzebowania wystawianego przez szpital albo lekarza prowadzącego leczenie poza szpitalem, potwierdzone przez konsultanta z danej dziedziny medycyny. Minister Zdrowia może wydać zgodę na refundację sprowadzanego leku na podstawie art. 39 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (dalej: ustawy o refundacji).



Liczba zgód Ministra Zdrowia na sprowadzenie z zagranicy produktu leczniczego Sulfadiazin, tabletki 500 mg, wynosiła odpowiednio:

- 2012 rok – 50 zgód na import Sulfadiazin-Heyl, łączna kwota zgód na refundację wyniosła 7 318-10 019 PLN netto (46 op. po 100 tabl.) i 3 160 PLN netto (60 op. po 30 tabl.) oraz 3 zgody na import Sulfadiazin-ECOBI, przy czym koszt produktu jest trudny do oszacowania (72 op. po 20 tabl.)
- 2013 rok - 76 zgód na import Sulfadiazin-Heyl, łączna kwota zgód na refundację wyniosła 17 356-23 740 PLN netto (109 op. po 100 tabl.) i 632 PLN (12 op. po 30 tabl.) oraz 3 zgody na import Sulfadiazin-ECOBI, przy czym koszt produktu jest trudny do oszacowania (46 op. po 20 tabl.)

### **Problem zdrowotny**

Toksoplazmoza (łac. *toxoplasmosis*, ang. *toxoplasmosis*) jest pasożytniczą chorobą ludzi i zwierząt, spowodowaną zarażeniem pierwotniakiem *Toxoplasma gondii*.

Toksoplazmoza jest jedną z najbardziej rozpowszechnionych inwazji pasożytniczych i chorób odzwierzęcych, występuje endemicznie na całym świecie. Szczególną grupą ryzyka są seronegatywne kobiety w ciąży (w Polsce ok. 50%). Częstość toksoplazmozy wrodzonej w Polsce wynosi 1-2/1000 urodzeń.

Przebieg kliniczny zależy od rodzaju postaci inwazyjnej pierwotniaka, źródła zarażenia, patogenności szczepu, sprawności układu odporności oraz intensywności inwazji.

U osób immunokompetentnych przebieg jest zwykle bezobjawowy lub skąpoobjawowy (85% przypadków).

Toksoplazmoza może przebiegać w postaci węzłowej (powiększenie węzłów chłonnych najczęściej szyjnych, karkowych i potylicznych do średnicy 3 cm; węzły są tkliwe w ostrym okresie inwazji, potem niebolesne, nie ropieją), postaci ocznej (zapalenie siatkówki i naczyńówki); postaci uogólnionej (objawy ze strony jednego lub kilku narządów wewnętrznych (zapalenie mięśnia sercowego, płuc, opłucnej, wątroby z jej powiększeniem, powiększenie śledziony, niedokrwistość, skaza krwotoczna) i/lub OUN (zapalenie mózgu, opon mózgowo-rdzeniowych, rdzenia kręgowego, zapalenie wielonerwowe)).

Zarażenie płodu w wyniku parazytemii *T. gondii* u kobiety w ciąży lub tuż przed zapłodnieniem nazywane jest toksoplazmozą wrodzoną i może powodować: samoistne poronienie lub wewnątrzmaciczne obumarcie płodu, objawowe zarażenie płodu i noworodka (postać uogólniona z bardzo poważnymi następstwami rozwojowymi), rozwinięcie się w pierwszych miesiącach życia niemowlęcia postaci uogólnionej lub narządowej choroby, odległą reaktywację zarażenia w okresie młodzieńczym lub u młodych osób dorosłych oraz postać skąpoobjawową lub bezobjawową.

Najcięższe następstwa dla płodu niesie zarażenie w I trymestrze (poronienie, obumarcie płodu, ciężkie zaburzenia neurologiczne) i II trymestrze ciąży (ciężkie zapalenie OUN z poważnymi zaburzeniami neurologicznymi).

Nieleczona toksoplazmoza, także gdy zarażenie przebiega bezobjawowo, wykazuje tendencję do wielokrotnych nawrotów, najczęściej w 2. i 3. dekadzie życia jako postać oczna powodująca zapalenie gałki ocznej, trwałe ubytki w polu widzenia, niedowidzenia, ślepotę. Choroba wywołuje istotne i znaczne obniżenie sprawności życiowej i możliwości aktywnego funkcjonowania w społeczeństwie.

U osób z prawidłową odpornością leczenie przyczynowe postaci nabytej zwykle nie jest konieczne. Inwazja rozsiana lub ośrodkowego układu nerwowego, u osób z obniżoną odpornością musi być leczona farmakologicznie.

Rokowanie jest dobre w przypadkach toksoplazmozy nabytej u pacjentów z prawidłową funkcją układu odpornościowego, niepewne u pacjentów z upośledzoną odpornością oraz u dzieci

z wrodzoną postacią zarażenia. Całkowity odsetek zgonów w przypadkach toksoplazmozy wrodzonej sięga do 10%.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Produkt leczniczy Sulfadiazin zawiera substancję czynną sulfadiazyna i zalicza się do sulfonamidów o średnim czasie działania (kod ATC J01EC02). Mechanizm działania leku polega na silnym i krótkotrwałym działaniu bakteriostatycznym; zaburza syntezę kwasów nukleinowych wskutek hamowania przemiany kwasu paminobenzoesowego w kwas dihydrofoliowy, a następnie w kwas foliowy.

Sulfadiazyna wykazuje efektywne działanie pierwotniakobójcze w kierunku toksoplazmozy wyłącznie w skojarzeniu z pirymetaminą.

Sulfadiazyna jest stosowana także w nokardiozie, ziarniniaku wenerycznym, profilaktyce gorączki reumatycznej u pacjentów z nadwrażliwością na penicyliny, rzadziej w ostrych zakażeniach dróg moczowych.

### **Alternatywne technologie medyczne**

Ekspert kliniczny poproszony przez Agencję o opinię wskazuje, że aktualnie w Polsce i na świecie, nie jest dostępna inna technologia medyczna, która byłaby równie efektywna w dłuższym okresie, jak sulfadiazyna w terapii skojarzonej z pirymetaminą.

Sulfadiazyna może być krótkotrwale zastąpiona przez klindamycynę, również podawaną w skojarzeniu z pirymetaminą. Całkowite zastąpienie lub wyparcie sulfadiazyny klindamycyną nie jest możliwe, z uwagi na konieczność prowadzenia długotrwałej terapii przeciw pasożytniczej (rozpoczęcie terapii w okresie prenatalnym od momentu potwierdzenia zarażenia u płodu oraz jej kontynuowanie do 12-24 miesięcy po urodzeniu dziecka).

### **Skuteczność kliniczna**

Odnaleziono 19 publikacji dotyczących badań klinicznych oraz 3 przeglądy systematyczne The Cochrane Collaboration dotyczące leczenia toksoplazmozy. Do analizy zostały włączone wyniki przeglądu systematycznego Dedicoat 2011 oraz 3 prospektywnych, randomizowanych, opublikowanych w języku angielskim badań klinicznych III fazy (Soheilian 2005, Soheilian 2011, Balaskas 2012), dodatkowo została omówiona publikacja Foulon 1999.

We wszystkich tych publikacjach wskazywano na skuteczność skojarzenia sulfadiazyny z pirymetaminą w leczeniu toksoplazmozy. Ponadto lek ten wskazywany jest jako stosowana terapia także w publikacjach medycznych takich jak Szczeklik 2011.

Celem przeglądu Dedicoat 2011 było określenie najbardziej skutecznej terapii w toksoplazmozowej encefalopatii (TE) u dorosłych zarażonych wirusem HIV. Różne schematy leczenia porównywano w odniesieniu do odpowiedzi klinicznej i radiologicznej, śmiertelności, zachorowalności i poważnych działań niepożądanych. Oceniano następujące interwencje: pirymetamina + sulfadiazyna (P+S), pirymetamina + klindamycyna (P+C), trimetoprim + sulfametoxazole (TMP+SMX). Do przeglądu włączono 3 badania RCT (Dannemann et al. 1992, Katlama et al. 1996 - P+S vs P+C; Torre et al. 1998 - P+S vs TMP+SMX). Autorzy przeglądu wnioskują, że dostępne dowody nie wskazują na istotną statystycznie przewagę któregośkolwiek ze stosowanych schematów leczenia TE (zarówno w kontekście odpowiedzi na leczenie jak i zdarzeń niepożądanych).

W badaniu Soheilian 2005, w którym oceniano skuteczność terapii P+S w porównaniu z TMP+SMX. Objawy aktywnej toksoplazmozy ocznej ustąpiły u wszystkich pacjentów po 6 tygodniach terapii. Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w średniej redukcji siatkówkowo-naczyniówkowego rozmiaru zmiany (60% vs. 59%,  $p=0,75$ ), ani w poprawie ostrości widzenia po leczeniu pomiędzy dwiema grupami. Ogólny wskaźnik nawrotów po 24 miesiącach obserwacji wynosił 10,16%

(6 pacjentów), nie było istotnych różnic między grupami ( $p=0,64$ ). Działania niepożądane były podobne w obu grupach.

W badaniu Sohelilian 2011, oceniającym skuteczność doszklitkowego podania klindamycyny z deksametazonem (IVCD) w porównaniu z klasycznym leczeniem (CT) tj. sulfadiazyną z pirymetaminą plus prednisolon, w obu leczonych grupach odnotowano istotną statystycznie redukcję zmiany po zastosowanym leczeniu (grupa leczonych IVCD  $p<0,001$  i leczonych CT  $p=0,009$ ). Różnica w średniej procentowej redukcji po 6 tygodniach leczenia nie była istotna statystycznie. W odniesieniu do ostrości widzenia uległa ona poprawie w obu grupach jednak różnica pomiędzy nimi również nie była istotna statystycznie.

Badanie Balaskas 2012, poświęcone porównaniu terapii P+S z terapią azytromycyną, wykazało brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie głównych punktów końcowych odnoszących się do efektywności leczenia. Terapia azytromycyną była lepiej tolerowana przez pacjentów.

Badanie Faulon 1999 wskazuje, że leczenie przeciwprzywrotniakowe kobiety ciężarnej z pierwotną toksoplazmozą nie zmniejszało ryzyka zarażenia płodu, ale znamienne ograniczało ryzyko wystąpienia następstw wrodzonej toksoplazmozy, zwłaszcza ciężkich. Ryzyko było tym mniejsze, im wcześniej po stwierdzeniu serokonwersji rozpoczęto leczenie ciężarnej.

### **Skuteczność praktyczna**

Nie odnaleziono dowodów naukowych dokumentujących skuteczność praktyczną.

### **Bezpieczeństwo stosowania**

Występującymi przy zastosowaniu przedmiotowego leczenia działaniami niepożądanymi były: zaburzenia żołądkowo-jelitowe: nudności, wymioty, rzadziej biegunka; zaburzenia skórne: objawy uczuleniowe (głównie pokrzywka), rzadziej pęcherzowy rumień wielopostaciowy (zespół Stevensa-Johnsona), martwica toksyczno-rozplywna naskórka (zespół Lyella), nadwrażliwość na światło; zaburzenia hematologiczne: leukopenia, neutropenia, małopłytkowość, rzadziej agranulocytoza, niedokrwistość megaloblastyczna; inne: zapalenie wątroby, wstrząs anafilaktyczny, obrzęk Quinckego, zaburzenia czynności nerek, jałowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych. Sulfadiazyna stwarza większe ryzyko krystalurii ze względu na małą rozpuszczalność w moczu (szczególnie u chorych na AIDS).

EMA zakwalifikowała sulfadiazynę jako substancję o znanym ryzyku wywoływania zespołu Stevensa-Johnsona oraz toksycznej martwicy naskórka. Zarekomendowano także wprowadzenie odpowiednich zapisów do ChPL oraz ulotek dla pacjentów.

### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

Ustalona przez Agencję cena produktu Sulfadiazin (sulfadiazyna) 0,5 g, 100 tabl. w opakowaniu, wynosi 173,63 PLN. Sulfadiazyna stosowana jest w dawce 1 g 3 razy dziennie, w zależności od postaci toksoplazmozy:

- w postaci ostrej - podawana przez 3 tygodnie generuje koszt leczenia równy 218,77 PLN,
- w postaci ocznej - podawana przez 6-8 tygodni generuje koszt leczenia od 437,55 PLN do 583,40 PLN.

Sulfadiazyna podawana jest w skojarzeniu z pirymetaminą. W Polsce dopuszczony do obrotu jest produkt leczniczy zawierający pirymetaminę (Daraprim, tabl. 25 mg, op. 30 tabl., podmiot odpowiedzialny GlaxoSmithKline Export Ltd). Produkt ten nie jest refundowany zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 kwietnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2013 r. Zgodnie z odnalezionymi informacjami cena 1 opakowania to 8,72 PLN.

## **Omówienie rekomendacji wydanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

Odnaleziono 7 pozytywnych wytycznych klinicznych, które rekomendowały zastosowanie skojarzenia sulfadiazyny i pirymetaminy w różnych postaciach toksoplazmozy: u dzieci, kobiet ciężarnych, pacjentów po przebytych transplantacjach, pacjentów zakażonych wirusem HIV, z zapaleniem mózgu (SOGC 2013, CPS 2013, NHC 2011, CDC 2009, IDSA 2008, ASHM 2004, CANADA 2004).

Odnaleziono 1 pozytywną rekomendację refundacyjną nowozelandzkiego Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC 2012) dotyczącą finansowania sulfadiazyny we wskazaniu toksoplazmoza. PTAC rekomenduje jednocześnie ograniczenie możliwości przepisywania leku do kilku specjalności: specjalistów chorób zakaźnych, mikrobiologów klinicznych i położników. W Nowej Zelandii lek jest refundowany w 100%.

Odnalezione informacje wskazują, że w Wielkiej Brytanii lek może być zlecany z wyboru lekarza GP (ang. *general practice*) lub jest dostępny bez ograniczeń w opiece specjalistycznej.

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 22.04.2013 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PL-460-18536-1/AL/13), w sprawie zbadania zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Sulfadiazin (sulfadiazinum), tabletki á 500 mg we wskazaniu: toksoplazmoza, na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2004 r. Nr 210, poz. 2135, z późn. zm.) i w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 75/2013 z dnia 20 maja 2013 r. w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Sulfadiazin (sulfadiazinum) tabl. 500 mg, we wskazaniu: toksoplazmoza.

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 75/2013 z dnia 20 maja 2013 r. w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Sulfadiazin (sulfadiazinum) tabl. 500 mg, we wskazaniu: toksoplazmoza.
2. Raport Nr: AOTM-OT-431-11/2013. Sulfadiazin (sulfadiazinum) tabl. 500 mg we wskazaniu: toksoplazmoza. Raport ws. zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego.