



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

Rada uważa za zasadne wydawanie zgody na refundację produktu Sulfadiazin (sulfadiazinum) tabl. 500 mg, we wskazaniu: toksoplazmoza.

Uzasadnienie

*Sulfadiazyna w skojarzeniu z pirymetaminą jest skuteczna w leczeniu zarówno w przypadku wrodzonej toksoplazmozy jak i toksoplazmozy nabytej o ciężkim przebiegu, np. u pacjentów z obniżoną odpornością (AIDS, immunosupresja, przewlekła kortykoterapia, wrodzone lub nabyte upośledzenie odporności). Zgodnie z wytycznymi klinicznymi terapia ciężarnych antyfoliantami (pirymetamina i sulfadiazyna) powinna być prowadzona do końca ciąży, pod ścisłym nadzorem specjalisty. Taki schemat leczenia ciężarnej i płodu zmniejsza znacząco liczbę ciężkich uszkodzeń płodu wywołanych przez *Toxoplasma gondii*.*

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2013 r. znak: MZ-PLD-460-18536-1/AL/13 dotyczy przygotowania na podstawie art. 31e Ustawy o świadczeniach Rekomendacji Prezesa dla świadczenia opieki zdrowotnej „Sulfadiazin (sulfadiazinum) tabl. 500 mg, we wskazaniu: toksoplazmoza” w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego nieposiadającego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, sprowadzanych z zagranicy na warunkach i w trybie określonym w art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271, z późn. zm.14).

Prośba MZ o zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację produktu sprowadzanego zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. 2001 nr 126 poz. 1381) wskazuje na produkt leczniczy Sulfadiazin tabl. á 500 mg. Natomiast zgodnie z danymi dotyczącymi importu docelowego przekazanymi przez MZ pismem z dnia 13.05.2013 r. import dotyczył produktów leczniczych: Sulfadiazin-Heyl i Sulfadiazin Ecobi. Ponieważ w trakcie prac zidentyfikowano produkty lecznicze o nazwie zgodnej z pismem zlecającym (tj. Sulfadiazin), przy wyliczaniu kosztów terapii wzięto pod uwagę dane dotyczące tego leku.

Należy mieć na uwadze, że produkty lecznicze sulfadiazinum podawane są w skojarzeniu z pirymetaminą. Zgodnie ze stanowiskiem eksperta klinicznego „Sulfadiazyna nie wykazuje efektywnego działania pierwotniakobójczego w kierunku toksoplazmozy, jeżeli jest stosowana jedynie w monoterapii.” W Polsce dopuszczony do obrotu jest produkt leczniczy Daraprim (pirymetamina) tabl. 25 mg, op. 30 tabl. (podmiot odpowiedzialny GlaxoSmithKline Export Ltd). Produkt ten 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 (30 tabl. á 25 mg) to 8,72 PLN.



Problem zdrowotny

Toksoplazmoza jest pasożytniczą chorobą ludzi i innych zwierząt spowodowaną zarażeniem pierwotniakiem *Toxoplasma gondii*. 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)).

Toksoplazmoza wrodzona: zarażenie płodu w wyniku parazytemii *T. gondii* u kobiety w ciąży lub tuż przed zapłodnieniem może przebiegać jako: samoistne poronienie, wewnątrzmaciczna śmierć płodu; objawowe zarażenie płodu i noworodka (postać uogólniona z bardzo poważnymi następstwami rozwojowymi); postać uogólniona lub narządowa rozwijająca się w pierwszych miesiącach życia niemowlęcia; odległa reaktywacja zarażenia w okresie młodzieńczym lub u młodych osób dorosłych, postać skąpoobjawowa lub bezobjawowa.

Najcięższe następstwa dla płodu niesie zarażenie w I (poronienie, śmierć płodu, ciężkie zaburzenia neurologiczne) i II (ciężkie zapalenie OUN z poważnymi zaburzeniami neurologicznymi) trymestrze ciąży. Nieleczona (także gdy zarażenie bezobjawowe) wykazuje tendencję do wielokrotnych reaktywacji, najczęściej w 2. i 3. dekadzie życia (zazwyczaj jako postać oczna).

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Zgodnie z informacją przekazaną przez URPL obecnie nie jest dopuszczony do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej żaden produkt leczniczy zawierający w składzie substancję czynną sulfadiazinum.

Sulfadiazine (Kod ATC: J01EC02, Grupa farmakoterapeutyczna: sulfonamidy o średnim czasie działania) jest lekiem o silnym i krótkotrwałym działaniu bakteriostatycznym. Zaburza syntezę kwasów nukleinowych wskutek hamowania przemiany kwasu paminobenzoesowego w kwas dihydrofoliowy, a następnie w kwas foliowy.

Postać farmaceutyczna: tabletki á 500 mg.

Wskazania: sulfadiazyna jest stosowana w nokardiozie, ziarniniaku wenerycznym, profilaktyce gorączki reumatycznej u pacjentów z nadwrażliwością na penicyliny, toksoplazmozie (w skojarzeniu z pirymetaminą), rzadziej w ostrych zakażeniach dróg moczowych.

Lek nie został zarejestrowany w procedurze centralnej EMA.

Zgodnie z "Approved Drug Products With Therapeutic Equivalence Evaluations 33rd Edition" Sulfadiazin tabl. 500 mg został zaaprobowany przez FDA 29 lipca 1994 r.

Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z uzyskanym przez AOTM stanowiskiem eksperckim sulfadiazyna może być krótkotrwale zastąpiona przez klindamycynę również podawaną w skojarzeniu z pirymetaminą. „Nie ma jednakże możliwości całkowitego zastąpienia lub wyparcia sulfadiazyny klindamycyną, ze względu na wymagany długotrwały okres terapii przeciw pasożytniczej (okres prenatalny od momentu potwierdzenia zarażenia u płodu oraz co najmniej 12 miesięcy do 24 miesięcy po urodzeniu).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

W niniejszym opracowaniu zostały przedstawione wyniki przeglądu systematycznego Dedicoat 2011 oraz 3 (Soheilian 2005, Soheilian 2011, Balaskas 2012) prospektywnych, randomizowanych,

opublikowanych w języku angielskim badań klinicznych III fazy. Dodatkowo została omówiona publikacja Foulon 1999 odnaleziona w trakcie przeszukiwania serwisów medycznych (www.mp.pl), a także publikacje odnoszące się do polskiej praktyki klinicznej.

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.

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-rozptywna 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).

Skuteczność praktyczna

Nie odnaleziono danych.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Nie dotyczy.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Nie dotyczy.

Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej

Nie dotyczy.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 7 rekomendacji 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).

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono pozytywną rekomendację refundacyjną PTAC 2012 dotyczącą stosowania sulfadiazyny.

Status i warunki finansowania w Polsce i w innych krajach

Produkt leczniczy Sulfadiazin (sulfadiazinum tabl. 500 mg) zgodnie z pismem MZ z dnia 22.04.2013 r. znak: MZ-PLD-460-18659-2/AL/13 sprowadzany jest zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. 2001 r. nr 126, poz. 1381), tj. na podstawie zapotrzebowania, wystawianego przez szpital albo lekarza prowadzącego leczenie poza szpitalem, potwierdzone przez konsultanta z danej dziedziny medycyny. Na wniosek Minister Zdrowia może wydać decyzję o objęciu refundacją sprowadzonego leku, na podstawie art. 39 ustawy o refundacji. Lek jest wtedy wydawany świadczeniobiorcy po wniesieniu opłaty ryczałtowej.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.



Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31 e ust. 1 ustawy o z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn .zm.) w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2012 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.), z uwzględnieniem raportu nr AOTM-OT-431-11/2013 ws. zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego „Sulfadiazin (sulfadiazinum) tabl. 500 mg, we wskazaniu: toksoplazmoza” Warszawa, maj 2013 r.

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

1. Nie dotyczy.