

Rekomendacja nr 8/2021

z dnia 28 stycznia 2021 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu
lecniczego Sulfadiazin-Heyl (sulfadiazinum) tabletki á 500 mg,
we wskazaniach:**

**toksoplazmoza wrodzona, toksoplazmoza oczna, toksoplazmoza
ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu zakażenia HIV**

Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Sulfadiazin-Heyl (sulfadiazinum) tabletki á 500 mg, we wskazaniach: toksoplazmoza wrodzona, toksoplazmoza oczna, toksoplazmoza ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu zakażenia HIV.

Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne, opinie ekspertów oraz stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Sulfadiazin-Heyl (sulfadiazinum) tabletki á 500 mg, we wskazaniach: toksoplazmoza wrodzona, toksoplazmoza oczna, toksoplazmoza ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu zakażenia HIV, w trybie określonym w art. 39 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r. poz. 357, z późn. zm.). Jednocześnie należy podkreślić, że w tożsamym przypadku została wydana pozytywna opinia na finansowanie ww. technologii lekowej.

Sulfadiazyna w skojarzeniu z pirymetaminą stanowi podstawowy schemat leczenia toksoplazmozy wrodzonej oraz toksoplazmozy nabytej o ciężkim przebiegu. Ekspertki kliniczni zgodnie wskazali, iż szybkie wdrożenie właściwego leczenia pozwala nie tylko na skrócenie czasu leczenia, ale również zmniejsza ryzyko zgonu w toksoplazmozie ośrodkowego układu nerwowego czy poronienia podczas toksoplazmozy wrodzonej, a także ogranicza ryzyko wystąpienia ciężkich i nieodwracalnych powikłań, takich jak np. utrata wzroku. Dlatego też dostęp do preparatów sulfadiazyny, które są obecnie sprowadzane w ramach importu docelowego, powinien zostać utrzymany, a w celu zapewnienia pacjentom powszechności terapii we wnioskowanych wskazaniach, leki te w dalszym ciągu powinny być finansowane ze środków publicznych.

Odnalezione wytyczne kliniczne, w leczeniu toksoplazmozy wrodzonej i ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu zakażenia HIV zalecają stosowanie pirymetaminy w skojarzeniu z sulfadiazyną i kwasem folinowym. Polskie rekomendacje odnoszące się do leczenia

toksoplazmozy ocznej przedstawione w analizie przygotowanej przez Agencję w 2017 roku wskazały na możliwość stosowania pirymetaminy z sulfadoksyną (Zespół Ekspertów 2015).

Do przeglądu systematycznego włączono randomizowane badanie Kartasasmita 2017, w którym w toksoplazmozie ocznej opisano istotną różnicę w redukcji wielkości zmian po 1. tygodniu terapii. Odnalezione dowody naukowe wskazują na korzyści kliniczne ze stosowania sulfadiazyny w leczeniu skojarzonym w toksoplazmozie wrodzonej (Prusa 2015) oraz encefalopatii spowodowanej toksoplazmozą u chorych zakażonych wirusem HIV (Yan 2013, Hernandez 2016).

Biorąc pod uwagę powyższe, brak refundowanych opcji terapeutycznych, istotność stanu klinicznego oraz możliwość zaspokojenia potrzeb pacjentów, refundowanie wnioskowanej technologii uznaje się za zasadne.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego produktu leczniczego

- Sulfadiazin-Heyl (sulfadiazinum) tabletki á 500 mg,

we wskazaniach: toksoplazmoza wrodzona, toksoplazmoza oczna, toksoplazmoza ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu zakażenia HIV, na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r. poz. 357, z późn. zm.).

Zlecenie dotyczy populacji dorosłych oraz pediatrycznej.

Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

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

U zarażonej osoby z prawidłową odpornością tworzą się cysty tkankowe (głównie w mięśniach i mózgu) zawierające żywe, dzielące się powoli postaci pierwotniaka, które utrzymują się w ludzkim organizmie przez całe życie.

Do zakażenia toksoplazmozą dochodzi poprzez:

- Pożywienie (warzywa, owoce), wodę i ręce zanieczyszczone oocystami wydalonymi z kałem kota;
- Spożycie surowego lub niedogotowanego mięsa zarażonych zwierząt zawierającego cysty pierwotniaka (najczęściej wieprzowego i baraniego);
- Przekazanie tachyzoitów (tkankowa postać *T. gondii*) od matki do płodu przez łożysko podczas ciąży (zarażenie wertykalne, wyłącznie podczas zarażenia pierwotnego);
- Przypadkowy kontakt z tachyzoitami (rzadko przetoczenie krwi lub preparatów krwiopochodnych – głównie koncentratu leukocytów, przeszczepienie narządów, zarażenie laboratoryjne).

Toksoplazmoza jest jedną z najbardziej rozpowszechnionych inwazji pasożytniczych i chorób odzwierzęcych, która występuje endemicznie na całym świecie. Ze względu na poważne

nastęstwa zarażenia dla płodu szczególną grupą ryzyka są seronegatywne kobiety w ciąży (w Polsce ok. 50%). Częstość toksoplazmozy wrodzonej w Polsce wynosi 1-2/1000 noworodków.

Zapadalność na toksoplazmozę wrodzoną w Polsce, zgodnie z danymi dostępnymi na stronie PZH (Zakład Epidemiologii NIZP-PZH) wynosiła w 2019 r. 3,79/100 000 mieszkańców (14 zachorowań w 2019 r.), natomiast w 2020 r. - 2,16/100 000 mieszkańców (8 zachorowań w 2020 r.). Ryzyko zarażenia płodu przez matkę wzrasta wraz z czasem trwania ciąży i wynosi 17 – 25% w I trymestrze ciąży, 25 – 54% w II trymestrze i 60 – 90% w III trymestrze. Do czynników sprzyjających zakażeniu płodu należą również: patologie łożyska, nasilenie parazytemii u matki i stan jej układu odpornościowego.

Rokowanie jest dobre w przypadkach toksoplazmozy nabytej, gdy układ odpornościowy pacjenta funkcjonuje prawidłowo. U osób z prawidłową odpornością leczenie przyczynowe postaci nabytej zwykle nie jest konieczne.

Toksoplazmoza u pacjentów z upośledzoną odpornością (np. w przebiegu HIV) powoduje niewydolność wielonarządową, odrzucenie przeszczepu i zaburzenia neurologiczne.

W wyniku toksoplazmozy ocznej może dojść do zapalenia gałki ocznej, trwałych ubytków w polu widzenia, niedowidzenia i ślepoty.

Toksoplazmoza wrodzona może mieć bardzo ciężki przebieg, prowadząc do wewnątrzmacicznego obumarcia płodu lub rozwoju wodogłowia, bądź spowodować opóźnienie rozwoju psychoruchowego czy rozwój padaczki. Do nieco łagodniejszych powikłań zarażenia należą zapalenie siatkówki i naczyńówki. Całkowity odsetek zgonów w przypadkach toksoplazmozy wrodzonej sięga do 10%. U około 85% noworodków z toksoplazmozą wrodzoną po urodzeniu nie stwierdza się objawów klinicznych, jednak u ponad 80% pacjentów w wieku dziecięcym lub dorosłym występują odległe powikłania choroby, które najczęściej dotyczą narządu wzroku.

Alternatywne technologie medyczne

Aktualnie w Polsce brak jest dostępnej refundowanej technologii alternatywnej we wskazaniach toksoplazmoza wrodzona, toksoplazmoza oczna oraz toksoplazmoza ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu zakażenia HIV.

Leki zawierające spiramycynę jako substancję czynną są refundowane we wskazaniu: toksoplazmoza ciężarnych i zapobieganie toksoplazmozie wrodzonej.

W Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) Sulfadiazin-Heyl zamieszczono informację, iż lek ten we wskazaniu toksoplazmoza może być stosowany wyłącznie w połączeniu z pirymetaminą. W związku z powyższym, jako technologię analizowaną przyjęto terapię skojarzoną pirymetaminą z sulfadiazyną. Biorąc pod uwagę powyższe zapisy, terapią alternatywną dla sulfadiazyny stosowanej w skojarzeniu z pirymetaminą może stanowić jedynie inna substancja czynna stosowana w skojarzeniu z pirymetaminą.

Według ekspertów klinicznych obecnie w ocenianych wskazaniach alternatywnie stosuje się następujące schematy leczenia:

- w toksoplazmozie ocznej:
 - trimetoprim + sulfametoksazol
 - pirymetamina + klindamycyna

- pirymetamina + azytromycyna
- Fansidar (pirymetamina z sulfadoksyną)
- w toksoplazmozie wrodzonej:
 - spiramycyna (ma działanie tylko profilaktyczne – nie przenika przez łożysko)
 - Fansidar (pirymetamina z sulfadoksyną)
- w toksoplazmozie OUN w przebiegu zakażenia HIV:
 - trimetoprim + sulfametoksazol
 - pirymetamina + klindamycyna.

Odnalezione wytyczne kliniczne we wnioskowanych wskazaniach wskazują na możliwość zastosowania:

1. w toksoplazmozie wrodzonej:
 - pirymetaminy z sulfadiazyną i kwasem folinowym
 - pirymetaminy z sulfadoksyną
2. w toksoplazmozie ocznej:
 - pirymetaminy z sulfadoksyną
 - trimetoprimu z sulfametoksazolem
 - klindamycyny
 - azytromycyny
 - pirymetaminy z klindamycyną
 - pirymetaminy z azytromycyną
3. W toksoplazmozie ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu zakażenia HIV:
 - pirymetaminy z sulfadiazyną i kwasem folinowym
 - pirymetaminy z klindamycyną i kwasem folinowym
 - pirymetaminy z atowakwonem i kwasem folinowym
 - sulfadiazyny z atowakwonem
 - pirymetaminy z azytromycyną i kwasem folinowym
 - trimetoprim z sulfametoksazolem

Podsumowując, mając pod uwagę powyższe i fakt, iż wniosek dotyczy zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego sprowadzanego z zagranicy w oparciu o art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2020 r., poz. 944, z późn. zm.) jako technologię alternatywną dla wnioskowanej przyjęto:

- W toksoplazmozie wrodzonej – brak jest technologii alternatywnej dla wnioskowanej, rozumianej jako aktywne leczenie

- W toksoplazmozie ocznej:
 - Dla terapii skojarzonej pirymetaminą z sulfadiazyną - trimetoprim z sulfametoksazolem,
 - Dla samej sulfadiazyny stosowanej w skojarzeniu z pirymetaminą - klindamycyna lub azytromycyna stosowane w skojarzeniu z pirymetaminą.
- W toksoplazmozie ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu zakażenia HIV - trimetoprim z sulfametoksazolem, klindamycyna lub azytromycyna stosowane w skojarzeniu z pirymetaminą.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Bakteriostatyczny mechanizm działania leku opiera się na strukturalnym podobieństwie sulfonamidów do kwasu para-aminobenzoowego, co powoduje hamowanie syntezy kwasu foliowego patogenów poprzez konkurencyjne blokowanie syntetazy kwasu dihydropterowego.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) produkt leczniczy Sulfadiazin-Heyl jest stosowany w terapii skojarzonej z pirymetaminą (lek Daraprim) w poniższych wskazaniach:

- toksoplazmoza wrodzona,
- toksoplazmoza oczna,
- toksoplazmoza ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu zakażenia HIV.

Lek jest przeznaczony dla dorosłych i dzieci powyżej 2 miesiąca życia.

Oceniane wskazania zawierają się we wskazaniach rejestracyjnych leku Sulfadiazin-Heyl.

Obydwa leki nie są dopuszczone do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej.

Ocena skuteczności (klinicznej i praktycznej) oraz bezpieczeństwa stosowania, w tym ocena relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono 1 badanie randomizowane dotyczące stosowania sulfadiazyny w terapii skojarzonej we wskazaniu toksoplazmoza oczna.

Nie odnaleziono badań opublikowanych po 2017 r. dla wskazań toksoplazmoza wrodzona oraz toksoplazmoza OUN w przebiegu zakażenia HIV, dlatego też przedstawiono podsumowanie analiz klinicznych, które przygotowano w celu realizacji zleceń MZ z 2013 i 2017 roku dotyczących tożsamej terapii.

Do analizy klinicznej włączono:

- we wskazaniu toksoplazmoza wrodzona:
 - Kartasmita 2017 – badanie randomizowane, jednoośrodkowe, zaślepienie; Okres obserwacji: 3 tygodnie. Liczba pacjentów: grupa Q: N=14 i grupa T: N=14 interwencja:

- Grupa Q (terapia czterolekowa): kotrimoksazol (trimetoprim+sulfametoksazol) 480mg 2xdz. + klindamycyna 300 mg 4xdz. (3 tyg.) + kortykosteroid doustny
- Grupa T (terapia trzylekowa): pirymetamina 25 mg + sulfadiazyna 1 g+ metylprednizolon 1 mg/kg.

Ponadto wykorzystano dowody naukowe włączone do analizy klinicznej przeprowadzonej przez Agencję w 2017 r.:

- we wskazaniu toksoplazmoza wrodzona:
 - Carellos 2017 – badanie kohortowe prospektywne, jednoramienne; interwencja: pirymetamina (1mg/kg/dobę a po 6 miesiącach 3 razy w tygodniu) skojarzona z sulfadiazyną (100 mg/mg/kg/dobę); leki były podawane doustnie w postaci roztworu; dodatkowo podawano 7,5 mg kwasu folinowego 3 razy w tygodniu. Okres obserwacji: 1 rok. Liczba pacjentów: 190 dzieci, z czego dla 178 udostępniono dane dotyczące leczenia;
 - Prusa 2015 (badanie dodatkowe, niespełniające kryteriów włączenia do przeglądu systematycznego) – badanie kohortowe retrospektywne; wzięto pod uwagę zainfekowane kobiety w ciąży oraz dzieci; interwencja u kobiet w ciąży: do 16 tyg. spiramycyna, po 16 tyg. pirymetamina (50 mg 1 dawka i następnie 25 mg/dobę) w skojarzeniu z sulfadiazyną (1,5 g 1 dawka i następnie 0,75 g/dobę); dodatkowo podawano naprzemiennie kwas foliowy oraz spiramycynę; interwencja u dzieci: pirymetamina 1 mg/kg w skojarzeniu z sulfadiazyną 85 mg/kg i kwasem foliowym naprzemiennie ze spiramycyną, a dodatkowo spiramycyna naprzemiennie z kwasem foliowym; Okres obserwacji: okres ciąży oraz do zakończenia 1 roku życia dziecka. Liczba pacjentów: 1173 ciężarnych kobiet oraz 141 dzieci z wrodzoną toksoplazmozą.
- we wskazaniu toksoplazmoza oczna:
 - Ghavidel 2017 (badanie niespełniające kryterium włączenia w zakresie komparatora) – randomizowane badanie kliniczne, jednostronnie zaślepione, jednoośrodkowe (Iran); interwencja: pirymetamina (100 mg 1 dawka i następnie 50 mg/doba) w skojarzeniu z sulfadiazyną (2g 1 dawka i następnie 500 mg co 6h), dodatkowo: kwas folinowy 5mg/doba; prednizolon 1mg/kg/doba); komparator: azytromycyna (250mg/doba) oraz prednizolon (1mg/kg/doba); Okres leczenia: 6 tyg.; Okres obserwacji: 24 mies. Liczba pacjentów: 72 (po 36 w obu grupach).
 - Baharivand 2013 (badanie niespełniające kryterium włączenia w zakresie komparatora) – randomizowane badanie kliniczne, jednostronnie zaślepione, przeprowadzone w 2 ośrodkach (Iran); interwencja: klindamycyna (1 mg) w skojarzeniu z deksametazonem (400 µg), pojedyncze podanie doszklistkowe (IVCD); komparator: pirymetamina (75 mg/doba 2 dni a następnie 25 mg/doba) skojarzona z sulfadiazyną (2g/doba 2 dni a następnie 1 g 4 x dziennie) dodatkowo kwas folinowy (5mg/doba) oraz prednizon (50mg/doba od 3 dnia terapii); Okres leczenia: 6 tyg. Okres obserwacji 6 mies. Liczba oczu: interwencja 32 oraz komparator 34;

- we wskazaniu toksoplazmoza OUN w przebiegu zakażenia HIV:
 - Hernandez 2016 – przegląd systematyczny z metaanalizą; cel opracowania: ocena efektywności i bezpieczeństwa terapii toksoplazmowego zapalenia mózgu u pacjentów zakażonych HIV;
 - Badania dotyczące porównania pirymetamina z sulfadiazyną (PS) vs pirymetamina z klindamycyna (PC):
 - ❖ Antinori 1992 – retrospektywne; pacjenci: PS -29/ PC-10;
 - ❖ Dannemann 1992 – RCT; pacjenci: PS – 33/PC – 26;
 - ❖ Katlama 1996 – RCT; pacjenci: PS – 147/PC – 152;
 - ❖ Caumens 1995 – retrospektywne; PS – 24/ PC – 152;
 - Badania dotyczące porównania pirymetamina z sulfadiazyną (PS) vs trimetoprim z sulfametoksazolem (TMP-SMX):
 - ❖ Torre 1998 – RCT; pacjenci: PS – 40/TMP-SMX – 37;
 - ❖ Kongsangdao 2008 – RCT; pacjenci: PS – 10/TMP-SMX – 10;
 - ❖ Arens 2007 – retrospektywne; PS – 18/TMP-SMX – 25;
 - Yan 2013 – przegląd systematyczny z metaanalizą; cel opracowania: ustalenie najbardziej efektywnej terapii encefalopatii toksoplazmowej u pacjentów zakażonych HIV;
 - Badania dotyczące porównania pirymetamina z sulfadiazyną (PS) vs pirymetamina z klindamycyną (PC):
 - ❖ Antinori 1992 – retrospektywne; pacjenci: PS -29/ PC-10;
 - ❖ Dannemann 1992 – RCT; pacjenci: PS – 33/PC – 26;
 - ❖ Katlama 1996 – RCT; pacjenci: PS – 147/PC – 152;
 - Badania dotyczące porównania pirymetamina z sulfadiazyną (PS) vs trimetoprim z sulfametoksazolem (TMP-SMX):
 - ❖ Torre 1998 – RCT; pacjenci: PS – 40/TMP-SMX – 37;
 - ❖ Kongsangdao 2008 – RCT; pacjenci: PS – 10/TMP-SMX – 10;
- przegląd systematyczny dodatkowo włączony do analizy bezpieczeństwa:
 - Ben-Harari 2017 – przegląd systematyczny; cel opracowania: Ocena profilu bezpieczeństwa terapii opartych na pirymetaminie dla trzech głównych manifestacji toksoplazmozy: toksoplazmozy OUN, ocznej i wrodzonej; włączono 31 badań (11 dotyczyło toksoplazmozy ocznej, 13 wrodzonej oraz 7 toksoplazmowego zapalenia mózgu).

Wykorzystano również dowody naukowe włączone do analizy klinicznej przeprowadzonej przez Agencję w 2013 r. podczas oceny leków Daraprim i Sulfadiazin:

- dla toksoplazmozy wrodzonej – 1 badanie prospektywne:
 - Foulon 1999 – wieloośrodkowe badanie dotyczące leczenia przeciwpierwotniakowego kobiet ciężarnych. W badaniu wzięły udział

144 kobiety, z czego 114 było leczonych antybiotykami (82% przyjmowało spiramycynę, 17% pirymetaminę skojarzoną z sulfadiazyną w połączeniu z kwasem foliowym, naprzemiennie ze spiramycyną oraz 1% przyjmował azytromycynę).

- dla toksoplazmozy ocznej - 3 badania RCT oceniające skuteczność leczenia skojarzonego pirymetaminą i sulfadiazyną:
 - Soheilian 2005 – badanie pojedynczo zaślepienie. Porównano 6 tygodniową terapię pirymetaminą (2 dni 100 mg/dobę, później 25 mg/dobę) i sulfadiazyną (2 dni 2 g/dobę, a następnie 500 mg co 6 godz.) z leczeniem skojarzonym trimetoprimem (80 mg co 12 godz.) i sulfametoksazolem (400 mg co 12 godz.). Liczba leczonych pacjentów wyniosła odpowiednio 29 i 30 osób.
 - Soheilian 2011 - badanie pojedynczo zaślepienie. Porównano dośzklistkowe podanie klindamycyny (1 mg) i deksametazonu (400 µg) (1-3 iniekcje) z 6-tygodniową terapią skojarzoną sulfadiazyną (500 mg co 6 godzin, dawka początkowa 4 g dziennie przez 2 dni), pirymetaminą (25 mg dziennie, dawka początkowa 75 mg dziennie przez 2 dni), kw. folinowym (5 mg dziennie) oraz prednizolonem (1 mg/kg dziennie przez 3 tygodnie zaczynając od 3. dnia terapii). Do każdej z grup włączono po 34 pacjentów.
 - Balaskas 2012 - badanie pojedynczo zaślepienie. Porównano leczenie skojarzone sulfadiazyną (1 g/ 3 x dziennie dla pacjentów poniżej 65 kg i 1 g/ 4xdz. dla pacjentów powyżej 65 kg) i pirymetaminą (25 mg/ 2xdz.) z terapią azytromycyną w dawce 500 mg/dobę. Terapią skojarzoną leczono 9 pacjentów, natomiast azytromycynę przyjmowało 10 pacjentów. Ponadto wszyscy pacjenci przyjmowali prednizolon w dawce 1 mg/ kg/ dobę ze stopniowym zmniejszeniem dawkowania o 5 mg, co 3 dni.
- Dla toksoplazmozy OUN w przebiegu zakażenia HIV - 1 przegląd systematyczny:
 - Dedicat 2011 - celem przeglądu było określenie najbardziej skutecznej terapii w toksoplazmowej encefalopatii (TE) u dorosłych zarażonych HIV. Różne schematy leczenia porównywano w odniesieniu do odpowiedzi klinicznej i radiologicznej, śmiertelności, zachorowalności i poważnych działań niepożądanych. Ocenianymi interwencjami były terapie skojarzone: pirymetamina + sulfadiazyna (PS), pirymetamina + klindamycyna (PC), trimetoprim + sulfametoksazol (TMP+SMX).

Toksoplazmoza oczna

Skuteczność

Kartasmita 2017

W grupie T (trzyweekowej, w tym sulfadiazyna) po 3. tygodniach terapii raportowano średnią redukcję wielkości zmian na poziomie 52,5% (mediana 54%) w porównaniu do grupy Q (czterolekowej) gdzie zmiana ta wyniosła średnio 57,5% (mediana 70,9%), różnica nie była istotna statystycznie ($p=0,72$). Istotną różnicę w redukcji wielkości zmian opisano po 1. tygodniu terapii (średnia 71,7% vs 19,8%, $p=0,001$).

Wnioski z oceny dokonanej w 2017 r.:

Ghavidel 2017

Jedynym istotnym klinicznie punktem końcowym był współczynnik nawrotów toksoplazmozy ocznej. Ryzyko wystąpienia nawrotu było prawie o 78% mniejsze w grupie leczonej pirymetaminą z sulfadiazyną niż w grupie leczonej azytromycyną. RR=0,22(95%CI(0,08;0,59)) (relative risk, ryzyko względne)

Baharivand 2013

Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy w zakresie częstości nawrotów choroby, aczkolwiek wartość RR wskazuje, że w badanej grupie nawrót choroby występował częściej u pacjentów leczonych terapią pirymetaminy z sulfadiazyną niż u chorych, którzy otrzymali klindamycynę i deksametazon drogą dożylkową.

Ponadto, należy wskazać, że jak podają autorzy publikacji Ghavidel 2017 i Baharivand 2013, istotną statystycznie różnicę względem wartości z początku badania uzyskano w przypadku oceny ostrości wzroku, zarówno przy zastosowaniu ocenianej interwencji, jak i komparatorów. Redukcja wielkości zmiany w siatkówce była istotna statystycznie w obydwu grupach w badaniu Baharivand 2013 ($p < 0,001$), natomiast autorzy badania Ghavidel 2017 określili redukcję zmiany siatkówkowo-naczyniówkowej w wyniku zastosowanych terapii, jako istotną, bez wskazania wyniku testu statystycznego. Nie uzyskano istotnych statystycznie różnic w zakresie tych punktów końcowych między interwencjami.

Wnioski z oceny dokonanej w 2013 r.:

W badaniu Soheilian 2005 u wszystkich pacjentów uzyskano ustąpienie objawów. Ogólny wskaźnik nawrotów po 24 mies. obserwacji wynosił 10,16% (6 pacjentów), nie było istotnych różnic między grupami. Nie uzyskano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie redukcji rozmiaru zmiany siatkówkowo-naczyniówkowej oraz w zakresie poprawy ostrości wzroku.

W badaniu Soheilian 2011 nie wykazano statystycznie istotnej różnicy między grupami pod względem średniej procentowej redukcji aktywnej zmiany toksoplazmatycznej w oku po 6 tygodniach terapii, jednakże w obu grupach wykazano znamienne poprawę względem stanu początkowego. Również w przypadku ostrości widzenia nie wykazano znamiennej różnicy między grupami, lecz w obu grupach wskazano na statystycznie istotną poprawę ostrości widzenia względem stanu na początku badania. W ciągu dwóch lat obserwacji w 4 oczach (po 2 w każdej z grup) wystąpił 1 epizod nawrotu choroby.

W badaniu Balaskas 2012 nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie głównych punktów końcowych dotyczących skuteczności leczenia. Terapia azytromycyną była lepiej tolerowana przez pacjentów.

Bezpieczeństwo

Kartasasmita 2017

W badaniu nie raportowano danych o bezpieczeństwie terapii.

Wnioski z oceny dokonanej w 2017 r.:

Ghavidel 2017

W badaniu wykazano istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia działań niepożądanych ogółem oraz działań niepożądanych ze strony układu żołądkowo-jelitowego podczas terapii ocenianą interwencją w porównaniu z terapią azytromycyną.

Baharivand 2013

W badaniu podano jedynie, że poza jednym przypadkiem hepatotoksyczności w ramieniu pirymetaminy/sulfadiazyny, nie zostały zaobserwowane poważne reakcje niepożądane związane z lekiem lub iniekcją.

Wnioski z oceny dokonanej w 2013 r.:

W badaniu Soheilian 2005 odnotowane działania niepożądane były podobne w obu grupach i wystąpiły u jednego pacjenta w każdej grupie (wysypka, będąca przyczyną wykluczenia pacjentów z badania).

W badaniu Soheilian 2011 zdarzenia niepożądane wystąpiły u dwóch pacjentów w grupie leczonych pirymetaminą i sulfadiazyną (5,6%). W jednym przypadku była to wysypka a w drugim małopłytkowość. W obu przypadkach pacjentów wykluczono z badania. W grupie leczonych dożylnym podaniem klindamycyny i deksametazonu u 3 pacjentów wystąpił krwotok dożylny. Ponadto u 1 pacjenta stwierdzono przemijające podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe, które odpowiedziało na leczenie farmakologiczne.

Toksoplazmoza wrodzona

Skuteczność

Wnioski z oceny dokonanej w 2017 r.:

We włączonych publikacjach brak jest danych o skuteczności stosowania pirymetaminy w skojarzeniu z sulfadiazyną (PS) u dzieci z toksoplazmozą wrodzoną.

W dodatkowym badaniu Prusa 2015 wykazano, że stosowanie pirymetaminy w skojarzeniu z sulfadiazyną naprzemiennie ze spiramycyną u kobiet ciężarnych statystycznie istotnie zmniejszyło ryzyko zarażenia płodu przez matkę w porównaniu z grupą leczonych innymi schematami leczenia (różniącymi się długością, dawkowaniem i stosowaniem innych leków w tym klindamycyną, josamycyną, kotrimoksazolem) oraz brakiem leczenia ($p < 0,001$).

Analiza obarczona jest licznymi ograniczeniami, z których najważniejszym jest brak wysokiej jakości dowodów dotyczących efektywności klinicznej i praktycznej analizowanych technologii medycznych.

Wnioski z oceny dokonanej w 2013 r.

Z badania Foulon 1999 wynika, że wrodzoną toksoplazmozę rozpoznano u 18 (72%) z 25 dzieci urodzonych przez matki nieleczone w czasie ciąży oraz u 46 (39%) ze 119 dzieci, których matki poddano terapii przeciwprzywrotniakowej. W 7 z 46 przypadków (15%) leczenie wstępne składało się z terapii skojarzonej pirymetaminą i sulfadiazyną, a w pozostałych 39 przypadkach (85%) stosowano spiramycynę.

Bezpieczeństwo

Wnioski z oceny dokonanej w 2017 r.:

W populacji pediatrycznej hematologiczne zdarzenia niepożądane podczas stosowania PS wystąpiły u 44% dzieci, w tym neutropenia u 31% (która w 26% przypadków ustąpiła po zwiększeniu dawki kwasu folinowego), anemia makrocytowa u 16,4% oraz trombocytopenia u 7,0%.

Brak tolerancji leczenia pirymetaminą w skojarzeniu z sulfadiazyną naprzemiennie ze spiramycyną odnotowano u 0,5% kobiet ciężarnych.

Toksoplazmoza ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu zakażenia HIV

Skuteczność

Wnioski z oceny dokonanej w 2017 r.:

Wyniki przeglądu systematycznego Hernandez 2016 wskazują, iż brak jest różnic statystycznie istotnych między PS a terapią pirymetaminą w skojarzeniu z klindamycyną (PC) oraz terapią trimetoprimem i sulfametoksazolem (TMP-SMX) pod względem szansy uzyskania całkowitej lub częściowej odpowiedzi na leczenie oraz pod względem uzyskania całkowitej lub częściowej radiologicznej odpowiedzi na leczenie w grupie pacjentów z encefalopatią toksoplazmową zakażonych wirusem HIV.

W ramach przeglądu Yan 2013 wykazano, iż szansa uzyskania całkowitej lub częściowej odpowiedzi na leczenie wśród pacjentów z encefalopatią toksoplazmową zakażonych HIV przyjmujących terapię skojarzoną PS jest znamienne wyższa niż w grupie przyjmujących PC (RR=1,63; 95%CI: 1,05; 2,51) (analizę oparto na tych samych badaniach, co w przeglądzie Hernandez 2016). W ramach porównania PS z TMP-SMX nie wykazano znamienych różnic między grupami pod względem szansy uzyskania całkowitej lub częściowej odpowiedzi na leczenie.

Wnioski z oceny dokonanej w 2013 r.

Zdaniem autorów przeglądu dostępne dowody nie wskazywały na istotną statystycznie przewagę któregośkolwiek ze stosowanych schematów leczenia oraz nie podważyły skuteczności stosowanych leków.

Bezpieczeństwo

Wnioski z oceny dokonanej w 2017 r.:

W ramach analizy bezpieczeństwa w przeglądzie systematycznym Hernandez 2016 wykazano większe ryzyko wystąpienia zaburzeń wątroby podczas stosowania PS w porównaniu ze stosowaniem PC (RR=0,48; 95%CI: 0,24; 0,97). Dla porównania z terapią trimetoprimem i sulfametoksazolem nie wykazano statystycznie istotnych różnic w zakresie bezpieczeństwa.

W ramach analizy bezpieczeństwa w przeglądzie Yan 2013 nie wykazano statystycznie istotnej różnicy między grupami pod względem ryzyka zgonu w okresie 6 tyg., jednakże wskazano IS większe ryzyko toksyczności ograniczającej możliwość stosowania terapii skojarzonej PS w porównaniu z terapią skojarzoną PC (OR=3,08; 95%CI: 1,82; 5,24). Jak również w analizie bezpieczeństwa nie wykazano znamienych różnic między grupami pod względem ryzyka zgonu oraz toksyczności ograniczającej możliwość stosowania leku.

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

W ChPL leku Sulfadiazin-Heyl wymieniono następujące zdarzenia niepożądane:

- niezbyt częste ($\geq 1/1\ 000$ to $< 1/100$): mdłości, wymioty, biegunka, reakcje alergiczne takie jak pokrzywkowe, rumieniowe, plamkowe i odropodobne wykwity, plamica, fotodermatoza, rumień guzowaty, zespół Lyella (ostra toksyczna epidermoliza), złuszczające zapalenie skóry
- rzadkie ($\geq 1/10\ 000$ to $< 1/1\ 000$): niedobór kwasu foliowego z objawami niedokrwistości i biegunki, hepatoza cholestatyczna,
- bardzo rzadkie ($< 1/10\ 000$) zmiany liczby krwinek z trombocytopenią i leukocytopenią, agranulozytoza, eozynofilia, niedokrwistość aplastyczna, ostra niedokrwistość hemolityczna, zespół DRESS, hipokglikemia, przemijająca miopatia, ogniskowa lub rozlana martwica wątroby, zespół Stevensa-Johnsona, martwica toksyczno-rozplywowa naskórka, wybroczyny skórne, sinica wywołana sulf- lub met-hemoglobinemią w przypadkach wrodzonego niedoboru dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej w erytrocytach lub anomaliach hemoglobinowych.

Na stronach instytucji monitorujących bezpieczeństwo leków (URPL, EMA i FDA) nie odnaleziono dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa produktów leczniczych zawierających pirymetaminę stosowanych w leczeniu: toksoplazmozy wrodzonej, toksoplazmozy ocznej lub toksoplazmozy ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu zakażenia HIV.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazania, których dotyczy wnioski, zawierają się we wskazaniach rejestracyjnych produktu leczniczego Sulfadiazin-Heyl. Zatem, w związku z faktem, że lek zarejestrowano w rozważanym wskazaniu, można wnioskować, że relacja ta jest pożytywna.

Ograniczenia analizy

Do najważniejszych ograniczeń wpływających na wiarygodność wnioskowania należą następujące kwestie:

- Nie odnaleziono badań opublikowanych po 2017 roku odnoszących się zarówno do skuteczności jak i bezpieczeństwa, w których populację stanowiliby pacjenci z wrodzoną toksoplazmozą oraz toksoplazmozą OUN w przebiegu zakażenia HIV.
- W badaniu Kartasasmita 2017 wyniki raportowano po okresie 3 tygodni leczenia oraz nie przedstawiono danych dotyczących bezpieczeństwa terapii. Sulfadiazynę stosowano zgodnie z rejestracją w skojarzeniu z pirymetaminą oraz dodatkowo kortykosteroidem.
- Badania dotyczą chorób rzadkich, dlatego liczba pacjentów włączonych do badań jest niewielka.
- W zakresie badań dotyczących toksoplazmozy wrodzonej brak jest wysokiej jakości dowodów dotyczących efektywności klinicznej i praktycznej analizowanych technologii medycznych przeprowadzonych w populacji dzieci z toksoplazmozą wrodzoną, bądź w populacji ciężarnych kobiet zakażonych *Toxoplasma gondii*. Włączone do analizy badanie Carellos 2017 nie zawiera informacji o skuteczności terapii pirymetaminą w skojarzeniu z sulfadiazyną w populacji pediatrycznej. W badaniu odniesiono się

jedynie do bezpieczeństwa terapii, w tym głównie hematologicznych zdarzeń niepożądanych. Natomiast badanie Prusa 2015 nie spełnia kryteriów włączenia do przeglądu systematycznego, gdyż stosowano w nim terapię skojarzoną pirymetaminą z sulfadiazyną naprzemiennie ze spiramycyną (lek refundowany w Polsce m.in. w toksoplazmozie ciężarnych i zapobiegawczo w toksoplazmozie wrodzonej).

- W zakresie toksoplazmozy ocznej zdecydowano się na opisanie porównania z antybiotykami (azytromycyna, klindamycyna) stosowanymi w skojarzeniu z kortykosteroidem, ze względu na nieodnalezienie badań spełniających kryterium włączenia dotyczącego komparatora dla analizowanych technologii.
- Do ograniczeń badań randomizowanych (RCT) włączonych do analizy z 2017 roku we wskazaniu toksoplazmoza oczna należy fakt, iż zaślepieniu podlegały w nich jedynie osoby zajmujące się leczeniem pacjentów. Ocena jakości badań Ghavidel 2017 i Baharivand 2013 przeprowadzona z użyciem narzędzia przygotowanego przez Cochrane Collaboration, wskazała na wysokie ryzyko popełnienia błędu systematycznego w obu badaniach ze względu na brak zaślepienia badaczy. Ponadto w badaniach wzięła udział mała liczba pacjentów. Niejednolity był również sposób oceny ostrości wzroku we włączonych badaniach.
- W poszczególnych badaniach dotyczących toksoplazmozy ocznej w różny sposób kwalifikowano pacjentów w zakresie umiejscowienia i charakteru zmian związanych z przebiegiem choroby.
- Do analizy z 2017 roku w zakresie toksoplazmozy OUN w przebiegu HIV włączono dwa przeglądy systematyczne Hernandez 2016 i Yan 2013, które w większości oparte były na tych samych badaniach. Istotnym ograniczeniem ww. przeglądów jest fakt włączenia do nich badań opublikowanych przed 1996 r., co może nie odpowiadać obecnej sytuacji klinicznej. Najnowsze badanie włączone do przeglądu zostało przeprowadzone w 2008 r. Konieczność przeprowadzenia aktualnych analiz dla badań przeprowadzonych po 1996 roku wynika z rozpowszechnienia w tym okresie terapii antyretrowirusowej (HAART), dzięki której śmiertelność pacjentów z AIDS drastycznie spadła.
- Ograniczeniem przeglądów Hernandez 2016 i Yan 2013 jest również fakt włączenia obok badań RCT również badań retrospektywnych, które stanowią źródła z niższego poziomu dowodów naukowych. Analizowane przeglądy systematyczne różniły się pod względem liczby ostatecznie włączonych badań oraz metodologii przeprowadzonych metaanaliz.
- Należy także wskazać, że w publikacji Hernandez 2016 część badań oceniono jako źródła średniej jakości, jednak większość badań nie była zaślepiena. Ponadto do przeglądu włączono małą liczbę badań, w których uczestniczyła niewielka liczba chorych, co mogło wpłynąć na trudność w osiągnięciu istotności statystycznej różnic pomiędzy efektywnością i bezpieczeństwem porównywanych technologii. Włączone badania różniły się również czasem obserwacji i dawką stosowanych leków.

Efektywność technologii alternatywnych

Mając na uwadze odnalezione wytyczne kliniczne w ocenianym wskazaniu brak jest możliwości zidentyfikowania aktywnej technologii alternatywnej. W związku z powyższym nie przeprowadzono analizy efektywności technologii alternatywnych.

Ocena konkurencyjności cenowej

Z uwagi na znaczne różnice pomiędzy alternatywnymi technologiami lub brak alternatywnych opcji terapeutycznych we wnioskowanych wskazaniach w ramach oceny konkurencyjności cenowej przedstawiono koszty stosowania wnioskowanego leku.

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia koszt opakowania Sulfadiazin-Heyl (100 tabletek) wynosi 200 zł brutto a opakowania Sulfadiazina Reig Jofre (20 tabletek), który również refundowano we wnioskowanych wskazaniach, 43,56 zł brutto.

Z informacji przekazanych przez MZ wynika, że w 2019 roku we wskazaniu:

- toksoplazmoza wrodzona zrefundowano łącznie 17 680 tabletek dla 59 pacjentów na łączną kwotę 38 507,04 zł,
- toksoplazmoza oczna zrefundowano łącznie 11 040 tabletek dla 29 pacjentów na łączną kwotę 24 045,12 zł,
- toksoplazmoza OUN w przebiegu zakażenia HIV zrefundowano łącznie 6 880 tabletek dla 9 pacjentów na łączną kwotę 14 984,64 zł.

Ponadto, z informacji zawartych w piśmie zlecającym wynika, że w analizowanych wskazaniach w ramach importu docelowego sprowadzono również produkt leczniczy Daraprim (pirymetamina), tabletki 25 mg, opakowanie à 30 tabletek – 99,58 zł netto (zawiera marżę hurtową). Jednakże brak jest informacji dotyczącej wielkości refundacji dla tego produktu leczniczego.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego i świadczeniobiorców

W celu oszacowania wpływu sfinansowania przedmiotowej technologii w ramach importu docelowego na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców zestawiono dane liczbowe przekazane przez MZ oraz przedstawiono alternatywne obliczenia na podstawie danych przekazanych przez eksperta klinicznego.

We wskazaniu toksoplazmoza wrodzona, alternatywny scenariusz obliczeń na podstawie danych eksperta klinicznego wykazał mniejsze obciążenie dla budżetu płatnika wynikającego z refundacji wnioskowanego produktu leczniczego, natomiast w pozostałych dwóch wskazaniach wydatki te przyjęły większą wartość.

Koszty sumaryczne dla wszystkich trzech wskazań oszacowane na podstawie danych MZ wyniosły ok. 77,5 tys. zł, natomiast koszty sumaryczne obliczone na podstawie danych eksperta wyniosły maksymalnie ok. 300 tys. zł.

Należy również zauważyć, że produkt leczniczy Sulfadiazin-Heyl (sulfadiazinum) jest stosowany wyłącznie w skojarzeniu z produktem leczniczym Daraprim (pirymetaminum), więc wydatki płatnika będą wyższe ze względu na import docelowy i refundację pirymetaminy.

Rekomendacje refundacyjne

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dla leku Sulfadiazin-Heyl.

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Uwzględniono 4 wytyczne kliniczne odnoszące się do ocenianych wskazań:

- American Academy of Pediatrics (AAP) 2017
- Grupa Ekspertów 2019 Francja
- The Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC) 2018
- Polskie Towarzystwo Naukowe AIDS (PTN AIDS) 2019

Trzy dokumenty dotyczą leczenia toksoplazmozy wrodzonej (AAP 2017, Grupa Ekspertów 2019 oraz SOGC 2018) a 1 dokument dotyczy leczenia toksoplazmozy OUN w przebiegu zakażenia HIV (PTN AIDS 2019). Nie odnaleziono wytycznych dotyczących leczenia toksoplazmozy ocznej opublikowanych po 2017 r.

Wszystkie odnalezione wytyczne w leczeniu toksoplazmozy wrodzonej i OUN w przebiegu zakażenia HIV zalecają stosowanie jako leczenia z wyboru terapii skojarzonej sulfadiazyną, pirymetaminą i kwasem folinowym.

Wytyczne PTN AIDS 2019 jako technologie alternatywne wymieniają: pirymetaminę z kwasem folinowym i klindamycyną, trymetoprym z sulfametoksazolem, pirymetaminę z kwasem folinowym i atowakwonem, sulfadiazynę i atowakwon, pirymetaminę z kwasem folinowym i azytromycyną.

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 29.12.2020 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.45340.3257.2020.3.KW) odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Sulfadiazin-Heyl (sulfadiazinum), tabletki á 500 mg, we wskazaniach: toksoplazmoza wrodzona; toksoplazmoza oczna; toksoplazmoza ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu zakażenia HIV., na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r. poz. 357, z późn. zm.), na podstawie Stanowiska Rady Przejrzystości nr 8/2021 z dnia 25 stycznia 2021 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Sulfadiazin-Heyl (sulfadiazinum) we wskazaniach: toksoplazmoza wrodzona; toksoplazmoza oczna; toksoplazmoza ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu zakażenia HIV oraz raportu nr OT.4311.29.2020 „Sulfadiazin-Heyl (sulfadiazyna) we wskazaniu: toksoplazmoza wrodzona; toksoplazmoza oczna; toksoplazmoza ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu zakażenia HIV”, data ukończenia: 21.01.2021 r.